Robert
1903.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545821_0074

INCOMPATIBILITÉS EN PHARMACIE

INCOMPATIBILITÉS

DES PRÉPARATIONS DE QUINQUINA

N° 28 INCOMPATIBILITÉS EN PHARMACIE

Incompatibilités des Préparations de Quinquina

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Décembre 1903

PAR

Jules ROBERT

PHARMACIEN DE Ire CLASSE

Lauréat de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier
1er Prix : Médaille d'or. 1er Prix : Médaille d'argent, etc.
Ancien interne des Hôpitaux de Montpellier.

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY..... MM. JADIN, *Professeur, Président.*
IMBERT, *Professeur.*
ASTRUC, *Agrégé* (Ch. des f.)

ACAD. MED. BAT. BIBL.

NARBONNE

IMPRIMERIE-PAPETERIE BOUSQUET FRÈRES, RUE PASTEUR, 3

1903

Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (L. P. ✪), DIRECTEUR.	*Physique.*
L. COURCHET (I. P. ✪).....	*Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
C. ASTRE (I. P. ✪).....	*Chimie générale.*
PLANCHON (I. P. ✪).....	*Matière médicale.*
JADIN (I. P. ✪).....	*Pharmacie.*
IMBERT (I. P. ✪).....	*Chimie analytique et toxic.*
FONZES-DIACON (A. ✪).....	*Chimie minérale.*

COURS COMPLÉMENTAIRE ET AUXILIAIRE

MM. ASTRUC, chargé de cours.....	*Minéralogie et Hydrologie.*
GAUCHER (A. ✪), chargé de cours.	*Botanique cryptogamique.*
ASTRUC, chargé de cours.....	*Pharmacie galénique.*
BELUGOU (A. ✪), ch. de cours...	*Analyse qualitative.*

AGRÉGÉS

MM. GAUCHER (A. ✪), chargé des fonctions.
ASTRUC, chargé des fonctions.
BELUGOU (A. ✪), chargé des fonctions.

Secrétaire : H. GOT (I. P. ✪).

NOTA. — L'Ecole de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MONSIEUR A. ASTRUC

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

DE MONTPELLIER

J. ROBERT.

INTRODUCTION

Tandis que le pharmacien sait très bien ce qu'on entend par incompatibilité, la définition de ce mot est assez malaisée. Voici celle que je propose : « On dit, en pharmacie, qu'il y a incompatibilité entre deux substances, lorsque, par leur mélange, il se produit un corps nouveau *sur lequel on ne comptait pas* ». Le plus souvent, c'est un trouble ou un précipité qui se présente, quelquefois un dégagement gazeux, une coloration imprévue, un changement d'état : deux substances pulvérulentes qui, mélangées, donnent une masse pâteuse ou un produit liquide, etc.

Ce sont là les incompatibilités chimiques, les seules dont je m'occuperai dans ce travail. Dans ce cas, il s'opère entre les médicaments en présence, une véritable réaction dont le résultat final est un changement dans leur composition ou dans leurs propriétés réciproques. Par suite, la valeur thérapeutique des médicaments peut aussi être modifiée.

On observe fréquemment dans la pratique pharmaceutique, des incompatibilités médicamenteuses, en général peu importantes au point de vue thérapeutique. Le plus souvent, la valeur des médicaments est diminuée, ou tout au moins, les effets en sont retardés. Mais quelquefois, les propriétés des corps en présence sont tellement modifiées, que l'activité de la préparation est bien différente de ce que le médecin avait prévu. Enfin, il y a des cas où il peut se former un composé toxique pouvant être dangereux pour le malade.

La connaissance des incompatibilités est donc très utile au médecin et au pharmacien.

Il n'existe pas en France, à ma connaissance du moins, de traité spécial sur les incompatibilités. Dans les formulaires et les ouvrages de thérapeutique, se trouvent quelques règles générales

ainsi que quelques notions sommaires sur les incompatibilités des principaux médicaments, et c'est tout.

La loi de Berthollet : « Un acide, une base, un sel, décomposent un sel, lorsqu'il peut se former un composé volatil ou insoluble » permet d'éviter certaines d'entre elles. M. Yvon, dans son *Traité de l'art de formuler*, s'exprime ainsi : « La règle unique et absolue (à moins qu'on n'ait en vue cette réaction), est la suivante : Il ne faut jamais associer des substances qui, par une réaction nouvelle, peuvent donner naissance à des composés nouveaux ».

Mais, *à priori*, on ne peut pas prévoir si deux médicaments réagissant l'un sur l'autre, sont incompatibles, aujourd'hui surtout que les médicaments nouveaux sont si nombreux et vu aussi la complexité des préparations galéniques.

Quelle doit être la conduite du pharmacien en présence d'une incompatibilité ?

Dans un grand nombre de cas, le pharmacien n'a qu'à constater l'incompatibilité et mettre une étiquette « agiter » si c'est utile. L'idéal serait, évidemment, de l'éviter sans aucune addition, en modifiant simplement le *modus opérandi* généralement suivi : on y arrive dans quelques cas. En thèse générale, le pharmacien ne doit modifier en rien l'ordonnance médicale ; ni addition, ni soustraction, ne lui sont permises. J'estime, néanmoins, que si, par l'emploi d'une *petite quantité* d'une substance *inerte ou peu active*, il peut éviter ou faire disparaître une incompatibilité, le pharmacien doit toujours le faire. En opérant ainsi, il donnera en général un produit limpide qui agira plus rapidement et qui satisfaira, à la fois, le médecin et le malade. Lorsque, par suite d'une incompatibilité, les propriétés d'un médicament sont plus ou moins modifiées et tout autres que ce que le médecin avait prévu, ou lorsqu'il y a formation d'un produit nouveau pouvant être dangereux pour le malade, il est du devoir du pharmacien d'en référer à l'auteur de la prescription médicale, avant d'exécuter cette dernière.

Telle me paraît être dans ses grandes lignes la conduite à tenir par le praticien, lorsqu'il rencontre dans la pratique

journalière des difficultés de ce genre. J'aurai l'occasion d'être plus explicite dans la suite.

Mon intention n'est pas de passer ici en revue toutes les incompatibilités ; elles sont innombrables et il faudrait pour cela étudier tous les produits employés en pharmacie.

La première partie de ce travail est consacrée à réunir dans un ensemble des matières éparses sur les incompatibilités en général ; je montre l'importance qu'elles occupent en pharmacie ; j'indique le moyen de les éviter lorsque c'est possible ; je signale un certain nombre d'exemples que j'ai eu l'occasion d'observer moi-même. Aussi, la classification que j'ai adoptée, n'a-t-elle rien de scientifique.

Le chapitre I traite des incompatibilités *dangereuses pour le préparateur* ; — le II des incompatibilités *dangereuses pour le client ;* — dans le chapitre III je groupe quelques incompatibilités *déterminant un dégagement gazeux :* — dans le IV les incompatibilités amenant un changement d'état ; — enfin, dans le dernier chapitre, au lieu d'énumérer une foule d'incompatibilités anodines, ou sans grande importance, au point de vue thérapeutique, j'indique quelques *substances employées pour remédier aux incompatibilités*, et pour chacune d'elles je signale les exemples intéressants qu'on a souvent l'occasion d'observer en pharmacie.

Dans la seconde partie, je m'occupe spécialement des *incompatibilités des préparations de quinquina.* Je fais une étude critique des différentes formes pharmaceutiques de cette drogue, sous le rapport de leur teneur en alcaloïdes totaux. Je signale un procédé simple et pratique pouvant être exécuté facilement dans toutes les pharmacies, sans aucun appareil spécial, pour s'assurer du titre des quinquinas et des préparations de cette écorce fournies par le commerce (extrait mou, extrait fluide, sirop et teinture). Enfin, en recherchant un moyen pratique pour éviter ces incompatibilités, j'ai constaté que la gomme arabique ajoutée à l'extrait de quinquina en potions et aux vins de quinquina composés permet d'obtenir ces diverses préparations limpides. Par suite, je préconise, dans bien des cas, l'emploi de cette substance.

Avant d'aborder mon sujet, qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Professeur Jadin, l'hommage de ma vive gratitude pour avoir bien voulu m'admettre dans son laboratoire et pour la sollicitude qu'il m'a témoignée.

A Monsieur Astruc, chargé des fonctions d'agrégé, qui m'a dirigé dans ces recherches et aidé de ses précieux conseils, j'adresse mes plus sincères remerciements.

Ire PARTIE

INCOMPATIBILITÉS EN GÉNÉRAL

I

Incompatibilités dangereuses pour le préparateur

Lorsqu'on mélange certaines substances incompatibles, il y a quelquefois une forte élévation de température pouvant être accompagnée de détonation ou d'explosion. Le préparateur de ces produits dangereux a été plusieurs fois blessé.

La connaissance de ce groupe d'incompatibilités est dont très importante pour le pharmacien, à tel point que le Dr Jeannel [1] voulait que le Codex mentionnât les incompatibilités dangereuses afin de prévenir les accidents qu'elles déterminent parfois.

Insistons sur quelques unes d'entre elles :

Acide nitrique. — Ce produit, caustique par lui-même est doué d'affinités très énergiques ; il peut déterminer des réactions s'accompagnant d'un fort dégagement de chaleur et de composés gazeux.

— Voici un exemple cité par Hager [2].

Acide nitrique. Chloroforme... Créosote.....	}	â â 5 gr.

Pour cautériser l'intérieur des dents creuses.

Si on mélange rapidement ces trois produits, la réaction de l'acide nitrique sur la créosote dégage tellement de chaleur que le chloroforme est volatilisé, ce qui occasionne la rupture du flacon, si celui-ci est bouché. Il faut ajouter l'acide à la créosote, petit à petit, et, lorsque le mélange est complètement refroidi, introduire le chloroforme.

— L'acide azotique oxyde plusieurs essences avec tellement d'énergie, qu'une explosion se produit au moment du mélange. Telles sont les essences de copahu, de sassafras, etc.

(1) Union pharm. Déc, 1884.

(2) Dupuy. La formule médicale.

— Le mélange d'acide nitrique et d'acide phénique peut donner lieu à une explosion [1] ; il y a formation d'acide picrique. De plus, l'acide picrique et les picrates doivent être employés avec les plus grandes précautions.

Acide sulfurique. — Cet acide concentré doit être manié avec beaucoup de prudence ; chacun sait que, mélangé brusquement avec l'eau ou l'alcool, il produit une forte élévation de température.

Hager [2] rapporte que les formules de médecine vétérinaire associent quelquefois l'acide sulfurique concentré à l'essence de térébenthine. Ces deux substances réagissent très énergiquement l'une sur l'autre. L'action est faible à la température ordinaire et au moment où on effectue le mélange, mais après quelques instants il se manifeste une réaction très vive ; souvent le liquide s'enflamme et si le médicament est conservé dans un flacon bouché, une explosion peut se produire. Suivant l'auteur, il convient de mélanger tout d'abord l'acide sulfurique concentré avec son volume d'huile grasse (huile de colza), et lorsqu'on n'observe plus de réaction dans la masse, on ajoute par petites portions l'essence de térébenthine, en agitant constamment. Le liquide refroidi est alors introduit dans un flacon ; après une demi-heure, on agite fortement ce dernier, et avant de le boucher on attend encore un quart d'heure.

— Pour préparer l'ordonnance vétérinaire suivante : [3]

Acide sulfurique .....
Goudron.....
Bichromate de potasse

On doit pulvériser le bichromate, le mélanger au goudron, et ajouter peu à peu et en agitant l'acide sulfurique; laisser en repos jusqu'à ce que toute réaction ait cessé.

Acide chromique. — L'acide, ou mieux, l'anhydride chromique est un oxydant très énergique. Il ne devrait jamais être associé aux matières organiques. Le mélange de ce corps avec l'alcool ou l'éther peut s'enflammer immédiatement.

(1) Union pharm. Oct. 1870.
(2) Dupuy loc. cit.
(3) Revue médico-pharm. févr. 1895.

— Un élève ayant à exécuter une formule dans laquelle entraient une solution à 20 °/₀ d'acide chromique, de l'acide salicylique et de l'alcool, eut l'imprudence d'introduire directement les cristaux d'acide chromique dans l'alcool ; une explosion s'ensuivit et le malheureux eut les yeux brulés. (1)

— On cite (2) le mélange suivant, comme ayant déterminé une violente explosion, avec projection du liquide à plus d'un mètre de distance :

Acide chromique.....	4 gr.
Glycérine.....	8 gr.

Cet accident aurait pu être évité, car, si au lieu de réunir les deux substances d'un seul coup, on ajoute goutte à goutte la glycérine à l'acide (préalablement dissous dans très peu d'eau), on n'observe qu'une élévation notable de température.

D'ailleurs, l'association de l'acide chromique aux substances organiques, constitue de mauvais médicaments ; cet acide est réduit, perd ses propriétés caustiques et la préparation n'a plus les propriétés sur lesquelles le médecin devait compter. Ainsi, le mélange suivant :

Acide chromique.....	1 gr.
Glycérine.....	5 gr.
Eau.....	5 gr.

qui se fait facilement en ajoutant peu à peu la glycérine à la solution chromique, a une coloration brune ; bientôt le produit se solidifie et prend la coloration verdâtre de l'hydrate de chrome. Pour conserver ce mélange liquide, MM. Astruc et Cambe (3) proposent d'ajouter V gouttes d'acide acétique cristallisable.

En pratique, on ne devrait jamais associer l'acide chromique avec la glycérine, les essences, l'alcool et les autres substances organiques.

Chlorure de Chaux. — Le chlorure de chaux mélangé à diverses substances, telles que le soufre, les sulfures, les essences,

---

(1) Le Progrès thérapeutique, mai 1891.

(2) Union pharm. 1882, p. 217.

(3) Astruc et Cambe. Bulletin d. sc. pharm. 1903, VIII p, 142.

réagit énergiquement et donne des préparations pouvant faire explosion ou s'enflammer plus ou moins rapidement.

— Il exerce une action énergique sur la glycérine concentrée ; aussi, lorsqu'on mêle ces deux produits, y a-t-il lieu de délayer au préalable le chlorure de chaux dans son poids d'eau au moins.

Il réagit plus ou moins fortement sur les huiles et les graisses, ainsi que la plupart des matières organiques.

Avec le chlorhydrate d'ammoniaque, le chlorure de chaux peut donner lieu à la formation de chlorure d'azote, produit dont les propriétés explosibles sont bien connues [1].

Iode. — L'association de l'iode avec des liquides renfermant de grandes quantités d'ammoniaque, donne lieu à la formation d'iodure d'azote, très facilement explosible à l'état sec ; humide, la détonation n'a plus lieu ; il faut un choc violent, une trituration ou l'aide de la chaleur pour la produire. On peut donc, sans danger, mélanger l'ammoniaque à la teinture d'iode. On prépare même quelquefois de la teinture d'iode incolore, en dissolvant le métalloïde dans une solution alcoolique d'ammoniaque.

— Burggraëve [2] a recommandé contre le lumbago, le mélange suivant :

Teinture d'iode...		
Ammoniaque.....	â â	P. E.
Collodion		

Pour éviter la précipitation du fulmicoton par l'ammoniaque, il faut mêler la teinture d'iode avec ce dernier, ajouter ensuite le collodion et agiter de temps en temps. Le précipité brunâtre (iode et iodure d'azote) qui se forme tout d'abord, se dissout peu à peu lorsqu'on ajoute le collodion ; dans une heure environ, la préparation est devenue parfaitement limpide et peut être étendue au pinceau [3]. Pour faire le mélange ci-dessus, M. Nicolas [4] a proposé de remplacer la solution aqueuse d'ammoniaque par une solution alcoolique de ce gaz.

L'iode mélangé au chloro-amidure de mercure détone au bout

(1) Dupuy, loc. cit.
(2) Dupuy loc. cit.
(3) Topin. Union pharm. 1890, p. 101.
(4) Union pharm. 1890, p. 86.

de quelques instants. La réaction se produit avec ou sans l'intermédiaire de l'eau [1].

On a signalé les deux préparations suivantes comme ayant déterminé des accidents [2].

Chloro-amidure de Mercure	1 gr.
Iode	0 gr. 75
Eau	Q. S.
Axonge	45 gr.

Iode	15 gr.
Liniment ammoniacal camphré composé	60 »
Liniment de savon	60 »

— L'iode fait explosion avec quelques essences, celles de lavande, de citron, de coriandre, de térébenthine, etc.

M. Béal [3], en préparant la pommade suivante :

Iodol	0 gr. 50
Oxyde jaune de mercure	0 gr. 20
Vaseline	10 gr.

détermina une détonation en triturant les deux produits chimiques. Cette réaction ne se manifeste que quand il y a une notable élévation de température déterminée soit par l'action de la chaleur, soit par une trituration énergique.

J'ai constaté qu'en mélangeant doucement l'oxyde jaune et l'iodol réduits séparément en poudre fine, on n'observe rien d'anormal.

Chlorate de potasse. — Le composé le plus intéressant de cette catégorie est le chlorate de potasse. (Le chlorate de soude se comporte comme celui de potasse).

— Ce sel est décomposé en donnant une réaction très vive, toutes les fois qu'on le traite à l'état solide par des acides minéraux concentrés. Si on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique à un mélange de chlorate pulvérisé et de lycopode, ce dernier s'enflamme immédiatement.

---

(1) Fluckiger. Union pharm. avril 1876.

(2) Union pharm. avril 1882.

(3) Un. pharm. 1893 p. 67.

— Il détone lors qu'on le soumet à la trituration en présence de divers produits, tels que le soufre, le charbon, les métaux à l'état pulvérulent, l'amidon, le sucre et en général toutes les matières organiques. Broyé énergiquement dans un mortier avec de l'alcool, il détermine une explosion (1).

— Les accidents occasionnés par le chlorate de potasse sont très nombreux. Je cite quelques exemples:

Potion (2).

Chlorate de potasse.....	8 gr.
Hypophosphite de soude	4 »
Sirop simple.....	62 »
Eau.....	125 »

Le pharmacien tritura énergiquement les deux sels dans un mortier afin de hâter la solution : une violente explosion s'en suivit. Il suffisait pour éviter tout danger de dissoudre séparément chaque sel dans l'eau, puis de mélanger les deux solutions.

Masse pilulaire (3).

Hypophosphite de chaux	2 gr. 50
Chlorate de potasse.....	4 gr.
Lactate de fer.....	0 gr. 30

Le praticien qui exécuta cette préparation fut gravement blessé.

La réaction est en effet des plus vives quand il s'agit de composés réducteurs. Il faut éviter d'associer le chlorate avec les hypophosphites, les nitrites, les sels ferreux, etc.

Gargarisme. — On prescrit souvent des gargarismes dans lesquels le chlorate de potasse est mélangé au benzonaphtol, à l'acide salicylique, au thymol, au benzoate de soude, etc.

On ne doit confectionner ces gargarismes qu'à la condition de diluer convenablement le mélange et se garder d'y ajouter de la glycérine ou de l'alcool. On cite, en effet, des cas où des mélanges de solutions aqueuses de ces sels avec des liquides inflammables ont provoqué une réaction très vive par suite d'une élévation de température même peu considérable (4)

(1) Un. pharm. 1892 p. 357.
(2) Dupuy loc. cit.
(3) Dupuy, loc. cit.
(4) Dupuy, loc, cit.

Collutoire.

Chlorate de potasse...	8 gr.
Miel rosat.....	30 gr.

Mêlez à chaud.

M. Obrecht [1] qui signale cette formule dit que l'élève qui l'exécuta vit, à son grand effroi, le mélange s'enflammer dans la capsule où il l'avait mis à chauffer.

Il me paraît inutile de chauffer; il suffit de délayer à froid le chlorate en poudre fine dans le miel rosat, car, si on sature à chaud le miel rosat de chlorate, par refroidissement, ce sel cristallisera dans le collutoire.

Poudres composées. — Le chlorate de potasse doit toujours être réduit *seul* en poudre et par trituration.

Les mélanges suivants ont occasionné des explosions :

Chlorate de potasse
Tannin ou cachou

Chlorate de potasse
Chlorhydrate de morphine

Chlorate de potasse
Soufre doré ou kermès

Un de mes élèves détermina une explosion en triturant un mélange de chlorate de soude et de benzoate de soude.

Lorsqu'on fait des poudres composées chloratées, il faut faire le mélange doucement et sans choc violent. Cette recommandation est surtout utile lorsque dans ces produits composés il entre du charbon.

La poudre dentifrice suivante [2] est particulièrement dangereuse :

Chlorate de potasse.....	10 gr.
Charbon.....	10 gr.
Quinquina.....	10 gr.
Essence de menthe.....	X gouttes.

Une autre poudre dentifrice [3] renfermant du chlorate de potasse

(1) Union pharm. 1888. p. 228.
(2) La Médecine Internationale, septembre 1903.
(3) Créquy. Un. pharm., 1894, p. 186.

du charbon et de la saccharine prit feu et brûla gravement les mains de l'opérateur.

M. Jorissen de Liège [1] dit que la préparation suivante :

Chlorate de potasse.....	10 gr.
Salicylate de soude.....	5 gr.
Ecorce de quinquina.....	30 gr.
Charbon de bois.....	50 gr.

est fort dangereuse à préparer et qu'elle peut facilement se décomposer avec explosion.

Pour l'obtenir, on doit mélanger avec soin le charbon, le salicylate et le quinquina, puis ajouter le chlorate réduit en poudre fine, mettre le tout sur une feuille de papier et opérer le mélange avec une plume.

Il serait imprudent, dit-il, de délivrer ce médicament dans une boîte en carton, un simple frottement pouvant en déterminer l'explosion. Le mieux est de loger le médicament dans un récipient en verre et de recommander aux intéressés de mettre le tout à l'abri des chocs et de l'échauffement.

— A mon avis, le pharmacien doit se refuser à exécuter des poudres composées chloratées lorsqu'elles renferment du charbon de bois. Ces médicaments sont trop dangereux pour le préparateur; ils peuvent en outre être aussi très dangereux pour le malade ou son entourage.

Le pharmacien devra toujours se rappeler que le chlorate doit être réduit en poudre par trituration, jamais par contusion, en évitant soigneusement la présence de toute substance organique, et n'opérer que sur de petites quantités de ce sel.

En contact avec l'eau, le chlorate n'est plus dangereux à manier.

On recommande de ne pas l'associer à la glycérine. J'ai fait plusieurs fois des collutoires avec chlorate et glycérine et avec chlorate, cocaïne et glycérine, et n'ai rien observé d'anormal en opérant à *froid*. Il serait en effet imprudent de chauffer de pareils mélanges.

Permanganate de potasse. — Au point de vue des précau-

(1) Dupuy loc. cit.

tions à prendre pour la préparation des mélanges ou des solutions, les permanganates ne présentent pas moins d'intérêt que les chlorates. (Les permanganates de zinc et de chaux qui ont été employés il y a quelques années, se comportent comme celui de potasse).

Tout le monde sait avec quelle rapidité le permanganate de potasse est décomposé par les matières organiques. Ce produit devrait donc être prescrit seul.

Ayant à préparer l'ordonnance suivante : (1)

Permanganate de potasse.....	420 gr.
Eau.....	3200 gr.
Glycérine.....	320 gr.

le préparateur mélangea brusquement la solution aqueuse chaude de permanganate à la glycérine ; presque tout le liquide fut lancé avec fracas hors du vase.

— Il faut éviter soigneusement de triturer ce composé en présence de matières organiques ou de substances réductrices, car il se produit des accidents analogues à ceux que je viens de signaler pour le chlorate de potasse.

La poudre de Lender (2) composée de :

Peroxyde de manganèse...		
Permanganate de potasse..	} â â	P. E.
Acide oxalique pulv.....		

doit se faire avec une spatule sans le secours du mortier. Cette poudre mise dans un flacon fit explosion quelques minutes après sans qu'on puisse en expliquer la cause.

— Certains produits, la glycérine, l'alcool, etc. ne doivent jamais se trouver en contact avec le permanganate en poudre car il peut y avoir inflammation du mélange. Si une ordonnance prescrit d'associer une de ces substances au permanganate, il ne peut être question de procéder à la préparation que si le médecin a prévu l'emploi d'une forte proportion d'eau. On prépare alors une solution aqueuse de permanganate et l'on ajoute peu à peu l'autre produit à la solution.

(1) Union pharm., juin 1879.
(2) Union pharm., mai 1882.

D'ailleurs, ces différents mélanges de permanganate avec la glycérine plus ou moins concentrée, l'alcool, le phénol, les essences et toutes les matières organiques en général sont des médicaments à peu près sans valeur, car le permanganate est décomposé.

Ceci explique pourquoi dans la préparation des pilules de permanganate, on doit exclusivement employer comme excipient du kaolin lévigué et de la lanoline anhydre.

Composés d'argent. — On a signalé depuis longtemps que des pilules renfermant de l'oxyde d'argent, fréquemment prescrit en Angleterre dans les affections stomacales, ont fait explosion. Dans ces pilules, l'oxyde était associé au chlorhydrate de morphine et à des extraits végétaux. Le même produit, uni à la créosote ou à l'acide phénique a fourni des pilules explosibles, surtout si on les place dans un endroit dont la température soit un peu élevée. L'oxyde d'argent cède facilement son oxygène aux matières organiques et la décomposition rapide de l'oxyde occasionne une élévation notable de température.

On éviterait, il me semble, ces fâcheux effets, si le médecin prescrivait l'oxyde d'argent seul, sans addition de substance organique. Pour le transformer en pilules, le pharmacien opèrerait comme pour le nitrate d'argent et le permanganate de potasse, c'est-à-dire se servirait de kaolin lavé et de lanoline.

Le citrate et l'oxalate d'argent font facilement explosion.

L'acide formique et l'acide chélidonique déterminent facilement des explosions lorsqu'ils sont en contact avec les composés d'argent.

Le nitrate d'argent chauffé avec de l'alcool peut donner naissance à un fulminate, composé éminemment explosible.

Le nitrate d'argent est incompatible avec l'iodoforme, à sec les deux produits ne réagissent que fort lentement l'un sur l'autre, mais la réaction est très vive lorsque le mélange est additionné d'eau. (1)

Produits divers. — La nitroglycérine ou trinitrine fait explosion au moindre choc ; cependant la solution alcoolique à $\frac{1}{100}$

(1) Dupuy loc. cit.

est de facile conservation. Il faut bien se rappeler qu'on ne doit jamais triturer des préparations renfermant de la nitroglycérine avec des poudres minérales.

— Le brome mélangé avec l'alcool ou une huile quelconque peut déterminer des accidents.

— Le citrate et l'oxalate de chaux possèdent la faculté de détoner à une température élevée.

— Le nitrate acide de mercure chauffé avec de l'alcool peut donner naissance à un fulminate.

— Le nitrite d'ammoniaque, l'azotate et le chlorate d'ammoniaque, l'azotate de potasse et tous les azotates en général doivent être maniés avec prudence.

— L'hypophosphite de chaux désséché au bain de sable fait explosion lorsqu'on l'agite. Le produit pur est plus explosif que le produit impur.

— Si on fond un mélange d'hypophosphite de soude et de nitrate de potasse à parties égales, il se produit une forte détonation.

Conduite du pharmacien. — Lorsque le pharmacien voudra se rendre compte sans danger si un mélange donne lieu à une réaction violente, il lui suffira de chauffer sur une lame de platine quelques parcelles des différents corps ; il verra alors s'il se produit une déflagration avec détonation suffisamment probante.

A cette recommandation de M. Dupuy [1] j'ajoute les suivantes :

On devra réduire en poudre par trituration, les chlorates, permanganates, nitrates, etc. — réduire séparément en poudre chacune de ces substances — n'opérer que sur de petites quantités — faire avec prudence et sans aucun choc les mélanges de substances dangereuses. Pour les liquides, je conseille d'opérer dans un vase entouré d'eau froide et surtout d'ajouter *petit à petit* un liquide à un autre en agitant doucement le mélange. Enfin, d'attendre que toute réaction soit complètement terminée, avant de livrer le médicament.

En opérant ainsi que je viens de le dire, on évitera toute

(1) Dupuy loc. cit.

élévation brusque de température qui est généralement la cause de tous les accidents.

II

Incompatibilités dangereuses pour le Client

Ici se placent deux groupes d'incompatibilités.

A. — *Le client peut être blessé par une préparation pharmaceutique*

On conçoit, d'après ce que j'ai dit dans le chapitre précédent, que certaines préparations étant explosibles ou inflammables, un accident puisse se produire lorsque le médicament a été remis au malade.

— On cite des pilules d'oxyde d'argent qui s'enflammèrent spontanément dans la poche du client [1] ; également des pilules de permanganate de potasse et extrait de millefeuille [2] et encore le mélange de

Chlorate de potasse.....		
Teinture de perchlorure de fer	â â	P. E [3]
Glycérine.....		

— On comprend très bien que les poudres chloratées composées, si elles ne sont pas maniées avec beaucoup de précautions, puissent déterminer des explosions dangereuses.

— Un élève ayant à exécuter la préparation suivante [4] :

Mercure.....	5 gr.
Acide nitrique.....	8 gr.

introduisit les deux substances dans un flacon qu'il boucha aussitôt. Quelques instants après, le bouchon sauta et quelques

(1) The Dubl. quart. jour. août 1870.
(2) Union pharm. avril 1882.
(3) Union pharm. avril 1882.
(4) Union pharm. 1893, p. 510.

gouttes du liquide corrosif furent projetées sur la figure du client qui fut fortement brûlé.

— A côté de ces faits, on peut noter qu'une pommade mercurielle additionnée d'iodure de potassium, détermine sur la peau une rubéfaction très vive. Il se forme, dans ce cas, un mélange d'iodures mercureux et mercurique [1] et un peu de potasse caustique [2].

Et aussi, qu'un gargarisme avec chlorate de potasse et alun ou sulfate d'alumine, renferme du chlore et de l'acide chlorhydrique [3]. Ceci peut être utile dans quelques cas, mais présenter parfois des inconvénients. Il est bon que le médecin sache à quels produits il est redevable du résultat obtenu.

B. — *Le client peut éprouver des phénomènes d'intoxication, par suite d'une incompatibilité pharmaceutique.*

Quelquefois, en effet, en mélangeant des substances incompatibles, il peut se former un composé nouveau plus ou moins toxique en quantité dépassant la dose maxima.

Voici quelques exemples :

Calomel et Acide cyanhydrique. — On sait, depuis longtemps, que le calomel, en contact avec l'acide cyanhydrique, donne naissance à des composés toxiques. D'après Bussy et Buignet, il se forme du bichlorure de mercure et du mercure ; d'après Fouquet [4] et Cheynet [5], il y a production de cyanure de mercure, acide chlorhydrique et mercure métallique.

Il est donc de la plus haute importance de ne jamais associer le calomel avec l'acide cyanhydrique ou les substances qui renferment cet acide : telles, l'eau de laurier-cerise, les amandes amères, le looch blanc du Codex, le sirop d'orgeat, etc.

Si une ordonnance prescrivait du calomel avec le looch blanc, on devrait substituer à ce dernier le looch huileux, ou bien supprimer les amandes amères dans la préparation du looch blanc.

(1) Mansier, Union pharm. 1898, p. 419.
(2) Dupuy, loc. cit.
(3) Mansier. Union pharm. 1898, p. 419.
(4) Union pharm. 1889, p. 503.
(5) Union. pharm. 1892, p. 153.

Il faut éviter, lorsqu'on administre du calomel à un malade, de lui donner des amandes amères, sirop d'orgeat, liqueur de noyaux, kirsch, etc.

Calomel et Eau oxygénée. — M. Consolin-Tamisier [1] a constaté que le mélange de calomel et d'eau oxygénée donne lieu à la formation d'une quantité notable de sublimé. Comme l'eau oxygénée est aujourd'hui employée pour l'usage interne, il sera prudent d'éviter l'emploi consécutif de ces deux produits.

Hydrogène arsénié. — L'hydrogène arsénié prend naissance toutes les fois qu'un composé oxygéné de l'arsenic se trouve en présence de l'hydrogène naissant.

Les pilules suivantes [2] :

Acide arsénieux	0 gr. 06
Fer réduit	3 »
Poivre noir	1 » 50
Réglisse	1 » 50

En 60 pilules.

auraient occasionné des accidents toxiques. La dose d'acide arsénieux n'étant pas exagérée, il faut admettre la production dans l'estomac d'un composé plus toxique, l'hydrogène arsénié. On se trouve en effet dans les conditions voulues pour que ce composé prenne naissance : l'acide chlorhydrique et les acides du suc gastrique donnent avec le fer réduit de l'hydrogène qui agit sur l'anhydride arsénieux pour former de l'hydrogène arsénié.

Je trouve une formule analogue du Dr Bensaude dans la *Quinzaine Médicale* (avril 1903) :

Acide arsénieux	0 gr. 12
Fer réduit	3 »
Poudre de guimauve	Q. S.
Miel	Q. S.

En 60 pilules — 2 à 4 par jour

Il me paraît logique que le fer réduit ne devrait pas être

(1) Union pharm. juillet 1902.

(2) Ph. Zeit. anal. 1897, 312, d'après le *Bul. de pharm. du S-E.*

administré à un malade en même temps qu'un composé oxygéné de l'arsenic : liqueur de Boudin, de Fowler, pilules asiatiques, granules de Dioscoride, arséniate de soude, etc. Ceci est surtout utile dans les cas d'hyperchlorhydrie.

On prescrit souvent dans la chlorose des paquets de fer réduit (10 à 20 centigr.) qu'on fait suivre d'une cuillerée à soupe d'une solution chlorhydrique (HCl, 1 pour 300); il faut bien se garder ici d'adjoindre les arsénicaux aux ferrugineux.

Acide fluorhydrique. — L'acide fluorhydrique est un caustique très énergique ; il ne doit être prescrit que très dilué.

La préparation suivante (1)

Phosphate de chaux précipité.....	30	gr.
HCl officinal.....	30	»
Chlorure de sodium.....	15	»
Phosphate ammoniaco-magnésien.....	10	»
Fluorure d'ammonium.....	15	»
Acide citrique.....	12	»
Sucre.....	100	»
Eau.....	100	»

renferme de l'acide fluorhydrique qui corrode les parois de la bouteille et dont l'emploi peut être dangereux.

Antimoniaux. — L'association de la crême de tartre ou de l'acide tartrique à l'antimoine diaphorétique lavé rend ce dernier soluble, et il peut alors se produire des accidents. Cette remarque s'applique à toutes les préparations antimoniées insolubles.

Il sera donc prudent de ne pas donner la limonade tartrique (très usitée dans les hôpitaux) aux malades qui prennent des potions à l'oxyde blanc, au kermès, etc. Deux ou trois jours après l'emploi de ces médicaments, la limonade tartrique peut encore provoquer des vomissements ou des nausées.

Alcaloïdes et solutions salines. — Lorsqu'on traite une solution pas trop étendue (1 pour 100 environ) d'un sel d'alcaloïde par une solution assez concentrée de sels alcalins, présentant une

(1) Un. pharm. 1901. p, 534.

alcalinité marquée vis-à-vis du tournesol ou de la phtaléine du phénol, tels que les borates, les phosphates, les arséniates, les méthylarsinates, etc , on obtient presque toujours un précipité, qui le plus souvent amorphe au début, prend fréquemment la forme cristalline au bout de peu de temps. Ce précipité est uniquement constitué par la base alcaloïdique elle-même (sans trace de l'acide du sel qui l'a produite) ayant pris naissance à la faveur de l'alcalinité du milieu.

Cette précipitation peut être très dangereuse d'autant plus que quelquefois le précipité ne se forme que lentement; elle peut passer inaperçue et l'alcaloïde gagner peu à peu le fond du flacon. Dans ce cas le malade absorbera toute la dose avec les dernières cuillerées, s'il n'a pas eu la précaution d'agiter la bouteille. Le pharmacien doit remédier à ces sortes d'incompatibilités.

On ne doit jamais filtrer ces préparations, car on enlèverait une grande partie du principe actif. On peut ajouter de l'alcool Q. S pour dissoudre le précipité si celui-ci n'est pas trop important. Mais ce qui vaut le mieux, c'est d'introduire une petite quantité de l'acide correspondant au sel, ou un peu d'acide chlorhydrique. Ces précipités, en effet, disparaissent dès que le milieu où ils ont pris naissance est légèrement acide.

Un exemple remarquable de ces précipitations et qu'on a fréquemment l'occasion d'observer en pharmacie, est l'incompatibilité du borate de soude et du chlorhydrate de cocaïne : le mélange des solutions de ces deux sels donne lieu à un précipité de cocaïne.

Divers procédés ont été publiés pour remédier à cette incompatibilité. Le plus logique serait d'ajouter de l'acide hlorhydrique en quantité strictement nécessaire pour dissoudre le précipité. Mais ceci peut présenter quelques inconvénients, car la solution de borate et cocaïne est souvent employée comme collyre.

MM. Bache et Thibault [1] ont proposé d'ajouter une pincée d'acide borique au mélange porté à l'ébullition.

---

(1) Repert. de pharm. 1902 p. 392.

M. Manseau [1] fait observer que lorsque la proportion de cocaïne est assez considérable comme dans la formule :

Chlorhydrate de cocaïne.....	1 gr.
Borate de soude	2 gr.
Eau distillée.....	100 gr.

Quelle que soit la quantité d'acide borique employée, on n'arrive jamais à avoir une solution limpide. Pour atteindre ce but, il se sert d'une solution de biborate de soude [2] qui dissout une quantité de cocaïne proportionnelle à la quantité de biborate dissous. Ainsi, pour la formule ci-dessus, il faut 5 gr. de biborate pour tenir en dissolution 1 gr. de chlorhydrate de cocaïne :

100 gr. de solution de biborate à 4 °/o dissolvent 0 gr. 80 de chlor. de cocaïne
100 gr. » » » » » 2 °/o » 0 gr. 40 » » » » etc.

Antérieurement à ces procédés, M. Demandre [3] avait proposé la glycérine pour éviter cette incompatibilité.

Ainsi, la préparation précitée s'obtient limpide, si à la solution du chlorhydrate, on ajoute le borate dissous dans 8 gr. de glycérine pure à 30°, puis de l'eau distillée Q. S. pour obtenir 103 gr. de produit. Ici encore, c'est un acide qui dissout le précipité. M. Klein [4] a démontré que le borate de soude en présence de la glycérine donne naissance à une boro-glycérine fortement acide.

Le procédé Demandre est donc celui que l'on emploiera pour remédier à l'incompatibilité du borate de soude et de la cocaïne ; il n'offre aucun inconvénient, même dans le cas où la préparation est employée comme collyre. [5]

Un autre groupe d'incompatibilités analogues à celles que je viens de signaler est constitué par les alcaloïdes et les chlorures,

(1) Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux, févr. 1903, p. 36.

(2) Le biborate de soude s'obtient en mélangeant P. E de borate de soude, acide borique et eau, faisant bouillir 10 min., puis laissant refroidir et cristaller.

(3) Bull. de la Soc. syndicale du ph. de la Côte-d'Or 1902, p. 48.

(4) Catillon, De la glycérine 1903, p. 171.

(5) Catillon. De la glycérine, Naud. 1903, p. 134.

bromures, iodures et cyanures alcalins. En effet, une solution concentrée de ces sels donne avec certains sels d'alcaloïdes un précipité.

Ces incompatibilités sont aussi dangereuses que les précédentes et pour le même motif.

Certains auteurs, Lyons [1] Kunz [2] Gay [3] ont signalé l'action des solutions concentrées de bromures et iodures alcalins avec la solution de chlorhydrates, de morphine et de strychnine. Il se produit du bromhydrate et de l'iodhydrate de morphine ou de strychnine qui cristallisent dans les bouteilles et peuvent ensuite occasionner des intoxications si on n'a pas la précaution d'agiter fortement la préparation. Ce cas s'est produit avec la formule suivante d'après Lyons [1]

Bromure de potassium	60 gr.
Sulfate de strychnine.....	0 gr. 10
Sirop d'écorce d'orange amère.....	45 gr.
Eau distillée.....	45 gr.

Fluckiger [4] a signalé que la solution des sels des principaux alcaloïdes (quinine, strychnine, morphine, etc.) additionnée d'un cyanure alcalin donne naissance à un précipité d'alcaloïde pur.

Racine [5] indique que le mélange de bromure de sodium et de chlorhydrate de cocaïne laisse déposer un précipité blanc de cocaïne très soluble dans l'alcool et les acides. Pour cela il faut que les solutions soient très concentrées. J'ai constaté que le même fait se produit avec les iodures alcalins.

Conduite du pharmacien. — Pour les incompatibilités pouvant blesser le client par suite d'une explosion, détonation, etc., le pharmacien prendra toutes les précautions qui lui paraîtront utiles pour éviter tout accident. Il recommandera qu'on ne soumette pas les médicaments dangereux à un choc violent ou à une élévation de température.

---

(1) Lyons, Journ. de méd. et ph. de l'Algérie. — Un. pharm., oct. 1878.
(2) Kunz. Archiv. der pharm. 1888.
(3) Gay. Gazette hebdom. des sc. méd. de Montpellier, oct. 1890.
(4) Fluckiger. Un. pharm. 1900, p. 303.
(5) Racine. Un. pharm. 1891, p. 102.

Lorsqu'il y aura formation d'un composé nouveau pouvant déterminer des phénomènes d'intoxication, on devra toujours remédier à ces incompatibilités de manière à empêcher la formation de ce produit. S'il s'agit de précipités alcaloïdiques, l'addition d'alcool, de glycérine ou d'un acide approprié suivant les cas, permettra de les dissoudre.

Enfin, s'il n'existe pas de moyen pratique pour éviter une incompatibilité pouvant être dangereuse pour le malade, le pharmacien devra en référer à l'auteur de l'ordonnance.

III

Incompatibilités déterminant un dégagement gazeux

Il est évident, qu'en général, on ne doit pas associer les sulfites, hyposulfites, les carbonates et bicarbonates, soit avec les acides, soit avec les sels acides, et cela, afin d'éviter la décomposition de ces sels avec dégagement de SO^2 ou CO^2. Cependant, on rencontre quelquefois ce genre d'incompatibilités dans la pratique pharmaceutique.

En voici trois que j'ai observées.

I. *Collutoire :*

Bicarbonate de soude.....	4 gr.
Sirop de mûres	40 gr.

Ce mélange produit une vive effervescence et le sirop perd sa coloration rougeâtre et devient plus brun.

II. — *Mélange vétérinaire.* — Une ordonnance vétérinaire prescrivait un mélange de poudres insolubles unies au bicarbonate de soude et à la crème de tartre, le tout délayé dans l'eau. L'élève ne remarquant pas que la crème de tartre est un sel acide et qu'il se dégageait de l'acide carbonique, remit la prépa-

ration au client en lui recommandant d'agiter. Celui-ci n'était pas arrivé chez lui que le bouchon sauta et le liquide fut répandu sur ses habits.

III. — *Sirop composé.* — Le même désagrément m'est arrivé avec le sirop suivant:

Sirop de gentiane.....	300 gr.
Sirop de rhubarbe.....	150 gr.
Elixir de Gendrin.....	50 gr.
Biphosphate de chaux.....	15 gr.

Le biphosphate de chaux est un sel acide, il a décomposé le carbonate de potasse de l'élixir de Gendrin [1] et c'est l'acide carbonique dégagé qui a fait déboucher le flacon.

Voici quelques exemples analogues:

Opiat dentifrice. — L'opiat dentifrice [2]

Craie préparée.....	60 gr.
Crême de tartre.....	20 gr.
Glycérine.....	Q. S.
Carmin	Q. S.
Essence de menthe.....	I goutte

fut placé dans un pot recouvert de papier parcheminé ; l'acide carbonique dégagé brisa l'enveloppe avec bruit.

Bicarbonate, borate de soude et glycérine. — Le mélange de bicarbonate de soude et borate de soude en présence de la glycérine donne lieu à un abondant dégagement d'acide carbonique [3].

---

(1) Elixir amer de Gendrin:

Vin de Malaga.....	500 gr.
Extrait d'absinthe.....	10 »
— de cascarille...	10 »
— de myrrhe.....	10 »
— de gentiane....	10 »
Camomille.....	12 »
Ecor. d'or. am.....	20 »
Carbonate de potasse.	30 »

(2) Lailler. — Un. pharm. 1889. p. 573.

(3) Dauphin. — Union pharm. 1900, p. 537.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le borate de soude et la glycérine donnent lieu à une boro-glycérine fortement acide ; c'est elle qui décompose le bicarbonate.

Le vin de Malaga et les vins en général ne doivent pas être associés au bicarbonate de soude, car ils sont toujours acides et décomposent ce produit.

Conduite du pharmacien. — L'examen attentif de l'ordonnance pourra faire prévoir un dégagement gazeux. Si au cours de la préparation on constate ce dégagement, voici ce que je conseille de faire :

Mettre le médicament dans une grande capsule afin de ne pas être exposé à perdre une partie du produit qui pourrait être entraîné par le gaz. Agiter constamment, et selon les cas, chauffer légèrement, afin de favoriser la réaction et de hâter le départ du gaz. Mais la recommandation capitale sera *d'attendre que le dégagement soit complet* avant de livrer le médicament.

Il y a des cas où l'acide carbonique doit être conservé dans la préparation, tels la limonade purgative gazeuse, la potion antiémétique de Haen (1) etc. Lorsqu'on prépare cette dernière potion fort usitée dans certaines régions, il ne faut pas délayer le carbonate de chaux, avec le sirop de limon, dans un mortier, comme je l'ai vu souvent faire. On doit délayer le sel calcaire avec un peu d'eau de mélisse, par exemple ; puis, mélanger toutes les autres substances dans le flacon, ajouter alors le carbonate de chaux délayé, boucher aussitôt et agiter. L'acide carbonique produit dans ces conditions, reste dans la potion.

---

(1) *Potion de Haen.*

Carbonate de chaux	2 gr.
Liqueur d'Hoffman	XII gouttes.
Laudanum de Sydenham.	XVIII gouttes.
Eau de menthe	30 gr.
Sirop de limon	30 »
Eau de mélisse	100 »

IV

Incompatibilités amenant un changement d'état

Il arrive, quelquefois, que le mélange de deux substances solides donne, comme produit final une masse plus ou moins pâteuse ou un produit liquide. Ceci a une importance considérable à cause des formes pharmaceutiques à donner aux médicaments.

On a publié depuis longtemps un certain nombre de ces incompatibilités. Le tableau suivant, dû à Edsel A Ruddimann *(Incompatibilities, in prescriptions, New-York, John Wiley et Sons 1900)* est fort intéressant, car il indique presque toutes les incompatibilités de cette nature. Il montre si deux substances solides, mélangées, donnent une poudre sèche ou humide, un produit pâteux ou liquide.

Remarque. — L'assertion de Ruddimann est exacte. J'ai vérifié en effet que les mélanges marqués P^2 sont en général des poudres sèches et non des liquides comme certains auteurs l'ont annoncé.

J'ai fait les mélanges suivants à parties égales :

Antipyrine et acide salicylique cristallisé.

Phènacétine et acide salicylique.

Phènacétine et salicylate de soude.

Phènacétine et thymol.

Butylchloral et thymol.

Butylchloral et camphre.

Plusieurs jours après leur préparation, tous ces produits étaient encore en poudre sèche.

Par contre il n'en est pas de même du mélange butylcloral et antipyrine, que Ruddimann annonce comme donnant une poudre sèche, car j'ai obtenu au bout de quelque temps un liquide incolore à odeur piquante, agréable, insoluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool.

Ces produits plus ou moins sirupeux obtenus en mélangeant deux corps solides ne sont pas toujours des incompatibilités proprement dites. On recherche parfois la formation de ces composés et on les utilise en thérapeutique, tels le naphtol, le salol et le chloral camphrés.

Naphtol camphré :	*Salol camphré :*	*Chloral camphré :*
—	—	—
Naphtol B 1	Salol..... 3	Chloral... 3
Camphre . . 2	Camphre.. 2	Camphre . 2

Pour préparer ces médicaments, il suffit de réduire en poudre fine chaque substance, de les triturer au mortier, et de chauffer légèrement si c'est utile. On filtre ensuite le liquide obtenu et on le conserve en flacon sec et bien bouché.

Souvent ces liquides ne sont pas de simples mélanges ; le menthol par exemple, jouit comme le camphre ordinaire de la curieuse propriété de liquefier le phénol en diverses proportions. On admet aujourd'hui (1) que ces changements dans les propriétés physiques de ces mélanges correspondent à des modifications plus profondes, à de véritables combinaisons variant suivant la température et la quantité des corps en contact. Il est probable que le phénol forme avec le menthol, comme avec les alcools en général un éther mixte particulier : phénate de menthyle ou éther menthyl-phénylique, jouant le rôle de dissolvant vis-à-vis de certaines quantités de menthol et de phénol.

En dehors des substances du tableau suivant, il en existe d'autres donnant entre elles des produits plus ou moins pâteux ou liquides. Ainsi le mélange d'asaprol et l'antipyrine à parties égales constitue un produit pâteux.

Bicarbonate de soude et produits divers, — Un groupe fort intéressant est fourni par le bicarbonate de soude et des produits divers, tels que :

Antipyrine. — Le mélange de ces deux corps, exhale une odeur d'éther-acétique. (2)

(1) Union pharm. janv. 1903.

(2) Bolletin Farmaceutico 1897-119. D'après le Bul. du Sud-Est.

TABLEAU indiquant le résultat du mélange de

	Acétamide	Acétanilide	Antipyrine	Bromal hydraté	Butyl-Chloral hydraté	Camphre ord.	Camphre Bornéol	Camphre monobromé	Acide phénique	Alcoolate de Chloral	Chloral hydraté	Diurétine
Acétamide	P	P	L	L	L	P	P	P	L	L	L	P
Acétanilide	P	P	P[1]	P	P	P	P	P	L	L	P[1]	P
Antipyrine	L	P[1]	P	L	P[2]	P	P	P	L	L	L	P
Bromal hydraté	L	P	L	P	P	P	L	P	L	P	P	M
Butyl-Chloral hydraté	L	P	P[2]	P	P	P[2]	P	P	L	P	P	P
Camphre ord.	P	P	P	P	P[2]	P	P	P	L	L	L	P
Camphre Bornéol	P	P	P	L	P	P	P	P	L	L	L	P
Camphre monobromé	P	P	P	P	P	P	P	P	L	L	L	P
Acide phénique	L	L	L	L	L	L	L	L	P	L	L	L
Alcoolate de Chloral	L	L	L	P	P	L	L	L	L	P	P	M
Chloral hydraté	L	P[1]	L	P	P	L	L	L	L	P	P	L
Diurétine	P	P	P	M	P	P	P	P	L	M	L	P
Euphorine	P	P	L	L	P	L	L	L	L	L	L	P
Exalgine	P	P	P	L	L	P	P	P	L	L	L	P
Acétate de plomb	L	P	P	P	P	P	P	P	L	P	L	P
Menthol	P	P	P	L	L	L	L	P	L	L	L	P
Méthacétine	P	P	P	M	P	P	P	P	L	L	L	P
Naphtaline	P	P	P	P	P	P	P	P	L	P	P	P
Naphtol B.	P	P	L	P	P	L	L	P	L	P	P	P
Phénacétine	P	P	P	P	P	P	P	P	L	P	L	P
Pyrocatéchine	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M
Pyrogallol	L	P	L	P	P	L	P	P	L	P	P	M
Résines		P	P			P		P	L		P	
Résorcine	L	L	L	P	P	L	L	P	L	L	P	P
Acide salicylique	P	P	P[2]	P	P	P	P	P	P	P	P	
Salol	P	P	P[1]	P	P	L	L	L	L	L	L	P
Phosphate de soude	L	P	P	P	P	P	P	P	L	P	L	P
Salicylate de soude	P	P	M	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Thymol	L	L	L	P	P[2]	L	L	L	L	L	L	P
Urée	P	P	P	L	P	P	P	P	P	L	L	P
Uréthane	L	P	L	L	L	L	L	P	L	L	L	P

L, signifie liquide ou 1/2 liquide. — M : masse pâteuse qui se sèche. — P : poudre sèche. -
certains auteurs, mais d'après Edsel

deux substances solides, à parties égales.

Exalgine	Acétate de plomb	Menthol	Méthacétine	Naphtaline	Naphtol B.	Phénacétine	Pyrocatéchine	Pyrogallol	Résines	Résorcine	Acide salicylique	Salol	Phosphate de soude	Salicylate de soude	Thymol	Urée	Uréthane
P	L	P	P	P	P	P	L	L		L	P	P	L	P	L	P	L
P	P	P	P	P	P	P	L	P	P	L	P	P	P	P	L	P	P
P	P	P	P	P	L	P	L	L	P	L	P^2	P^1	P	M	L	P	L
L	P	L	M	P	P	P	L	P		P	P	P	P	P	P	L	L
L	P	L	P	P	P	P	L	P		P	P	P	P	P	P^2	P	L
P	P	L	P	P	L	P	L	L	P	L	P	L	P	P	L	P	L
P	P	L	P	P	L	P	L	P		L	P	L	P	P	L	P	L
P	P	P	P	P	P	P	L	P	P	P	P	L	P	P	L	P	P
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	P	L	L	P	L	P	L
L	P	L	L	P	P	P	L	P		L	P	L	P	P	L	L	L
L	L	L	L	P	P	L	L	P	P	P	P	L	L	P	L	L	L
P	P	P	P	P	P	P	M	M		P	P	P	P	P	P	P	P
L	P	L	P	P	P	P	L	P	P^1	L	P	L	P	P	L	P	L
P	P	L	P	P	L	P	L	L	P	L	L	L	P	P	L	P	L
P	P	P	P	P	P	P	M	M		M	L	P	L	M	P	L	P_1
L	P	P	P	P	L	P	L	L	L	L	P	P	P	P	L	P	L
P	P	P	P	P	P	P	L	P	P	M	P	P	P	P	P	P	P
P	P	P	P	P	P	P	P^1	P	P	P	P	L	P	P	P	P	P
L	P	L	P	P	P	P	L	P	P	P	P	P	P	P	P	P	L
P	P	P	P	P	P	P	L	P	P	P	P^2	P	P	P_2	P	P	P
L	M	L	L	P_1	L	L	P	L		P^1	P	L	L	P	L	L	L
L	M	L	P	P	P	P	L	P	P	P	P	P	M	P	P	L	L
P		L	P	P	P	P		P	P	P	P	M	P		M		M
L	M	L	M	P	P	P	P^1	P	P	P	P	P	P_1	P	P	P	L
L	L	P	P	P	P	P^2	P	P	P	P	P	P	L	P	P	P	L
L	P	P	P	L	P	P	L	P	M	P	P	P	P	P	L	P	L
P	L	P	P	P	P	P	L	M	P	P^1	L	P	P	P^1	P	P	P
P	M	P	P	P	P	P	P	P		P	P	P	P	P	P	P	P
L	P	L	P	P	P	P^2	L	P	M	P	P	L	P	P	P	P	L
P	L	P	P	P	P	P	L	L		P	P	P	P	P	P	P	P
L	P^1	L	P	P	L	P	L	L	M	L	L	L	P	P	L	P	P

P1 : poudre légèrement humide séchant rapidement. — P2 signifie liquide d'après Ruddimann, c'est une poudre sèche.

Salipyrine. — Schuh [1] a remarqué que le bicarbonate de soude et la salipyrine donnent bientôt un produit huileux : il se forme d'après l'auteur du salicylate de soude et de l'antipyrine avec mise en liberté de CO^2 et H^2O.

Aspirine. — D'après Rousseau [2] le bicarbonate et l'aspirine constituent une masse pâteuse. Il se produit dit-il une véritable saponification de l'aspirine (éther acétyl-salicylique) par le sel alcalin ; il y a mise en liberté d'acide acétique.

J'ai constaté moi-même quatre incompatibilités du même genre :

1° *Acétopyrine.* — Le mélange de bicarbonate de soude et acétopyrine donne bientôt un produit demi liquide de coloration légèrement rosée, insoluble dans l'eau.

2° *Citrophène.* — Le citrophène et le bicarbonate constituent une poudre humide de coloration jaunâtre ; quelques heures après, ce produit devient sec et il se colore en gris. On peut aisément alors le réduire en poudre et il conservera cet état dans la suite. Le papier qui renferme ce mélange se colore rapidement en jaune et plus tard en brun.

3° *Tussol.* — Le tussol ou amygdalate d'antipyrine uni au même sel, donne une pâte molle ; quelque temps après elle se dessèche et le mélange peut de nouveau être réduit en poudre.

4° *Tartrate de lysidine.* — Enfin, le mélange de bicarbonate alcalin et de tartrate de lysidine, se prend en plaques et le papier qui le renferme devient bientôt tout humide.

L'association du bicarbonate de soude aux antipyrétiques est fréquente. Il serait donc important, pour le médecin, de se rappeler les diverses incompatibilités que je viens de signaler. Il est probable, en effet, que dans ces différents exemples, il se produit des réactions chimiques plus ou moins complexes, et on ne saurait prévoir quelles seront les propriétés du composé final.

Conduite du pharmacien. — Lorsque le pharmacien constatera une de ces incompatibilités, il sera prudent d'en informer

(1) Annal. in Pharm. Centralhalle 1896, numéro 50. D'après Bul. du S-E.
(2) Union pharm. 1902, p, 456.

l'auteur de l'ordonnance, à moins qu'il n'existe un moyen pratique de l'éviter.

Les substances qui deviennent pâteuses ou liquides ne devraient en aucun cas, être prescrites en cachets ou paquets.

Cependant, il m'est arrivé plusieurs fois, d'avoir à faire des cachets avec le mélange de salicylate de soude et d'antipyrine ; tout le monde sait que le produit devient pâteux et même liquide. J'ai réussi, néanmoins, à préparer ces cachets en mélangeant avec soin, à l'antipyrine, 2 ou 3 fois son poids d'une poudre inerte (sucre de lait, réglisse, talc, charbon, etc.), puis ajoutant le salicylate. Ce qui est préférable, c'est de mettre le salicylate de soude dans les cachets et d'ajouter par dessus le mélange d'antipyrine et de poudre inerte. Les cachets se conservent plusieurs jours s'ils sont dans une boîte bien fermée et dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité.

— J'ai eu à préparer l'ordonnance :

Antipyrine	1 gr.
Naphtol B	0 » 50
Sulfate de quinine	0 » 50

En 4 cachets.

Le mélange de ces trois substances constitue une pâte molle, car le naphtol B et l'antipyrine se liquefient. J'ai ajouté à l'antipyrine 2 gr. de charbon, puis les autres substances ; j'ai pu ainsi faire ces cachets. Ils se sont conservés plus d'un mois. En les ouvrant, on trouve à l'intérieur une substance pâteuse, mais qui n'a pas altéré l'enveloppe des pains azymes.

— En exécutant la prescription suivante :

Naphtol A	0 gr. 50
Sulfate de quinine	0 » 50
Salicylate de bismuth	0 » 50

En 3 cachets.

J'ai obtenu également une masse pâteuse. En ajoutant 1 gr. de charbon au naphtol, puis les autres substances, j'ai pu effectuer aisément la préparation.

Examinant ce mélange de plus près, j'ai reconnu que c'était le sulfate de quinine qui donnait, avec le naphtol A, une substance

élastique, jaunâtre, adhérant fortement aux parois du mortier et de consistance pilulaire. Ce produit a une odeur de phénol, il devient rougeâtre et se dessèche au bout de quelques jours. J'ai constaté, en outre, que le naphtol B, mélangé au sulfate de quinine donne une poudre sèche. On aurait donc là un moyen pratique de différencier les deux naphtols.

J'insiste sur ce fait que le charbon, dans l'exemple ci-dessus, réussit admirablement : deux mois après leur préparation, les cachets étaient intacts et le produit qu'ils renfermaient constituait une masse friable entre les doigts.

En général, le charbon est préférable aux autres poudres inertes:

Il n'attire pas l'humidité, il n'exerce aucune action par lui-même, il agit comme absorbant et isolant.

Mais, si on arrive à préparer des cachets avec des mélanges pâteux, grâce à un intermède, il ne faut pas songer à en faire des paquets, car on obtient toujours un produit qui se prend en masse, surtout par une légère pression.

Enfin, en terminant, je ferai observer que malgré l'intervention d'une substance inerte, l'incompatibilité n'en existe pas moins ; la réaction se produit tout de même, et on ignore, en général, les propriétés thérapeutiques du mélange final. Le charbon, par exemple, n'intervient ici, que pour permettre de donner la forme pharmaceutique au médicament. Le médecin devrait éviter (du moins pour l'usage interne) d'associer entre elles ces substances solides, qui par leur mélange donnent des produits pâteux ou liquides.

V

Substances employées pour remédier aux incompatibilités

Les substances que l'on emploie pour remédier aux incompatibités doivent être en général, ou inertes, ou peu actives ; leur goût doit être peu marqué et en tous cas pas désagréable ; il faut en outre que la quantité de ces substances à ajouter ne soit pas trop considérable par rapport au volume de la préparation.

Je vais passer en revue les plus employées.

Et d'abord, il est des cas où l'on n'a besoin de rien ajouter pour éviter une incompatibilité : il suffit de modifier le mode opératoire généralement usité. On doit toujours opérer ainsi lorsque c'est possible.

La formule suivante :

Sublimé.....	0 gr. 05
Chlorure de sodium.....	0 gr. 10
Chlorhydrate de cocaïne...	0 gr. 50
Eau distillée.....	50 cc.

renferme une incompatibilité : le sublimé, réactif général des alcaloïdes peut précipiter la cocaïne. Si on mélange en effet ces deux substances, il se forme un précipité difficilement soluble dans la quantité d'eau prescrite.

M. Jadin [1] évite toute précipitation en opérant ainsi : on dissout le sublimé et le chlorure de sodium dans 25 cc. d'eau, on dissout, d'autre part le chlorhydrate de cocaïne dans les 25 cc. d'eau restant, et on mélange les deux solutions. Le produit reste limpide.

On a signalé depuis longtemps l'incompatibilité du calomel (ou du précipité blanc) avec le chlorhydrate de cocaïne. Le mélange de ces deux substances devient noirâtre et lorsqu'on prépare une pommade avec ces deux produits, celle-ci n'est pas blanche, mais grise [2]. Voici comment il convient d'opérer : réduire *séparément* en poudre le sel de mercure et le sel de cocaïne, incorporer soigneusement le premier à une petite quantité de vaseline, ajouter le second, puis le reste de vaseline. La pommade ainsi obtenue est parfaitement blanche.

Chaleur. — M. Tanzi a signalé que le pyramidon associé à un julep gommeux donne une coloration bleu-violet et que cette coloration est due à la gomme. M. Denigès [3] a démontré que ce n'est pas la gomme elle-même qui agit sur le pyramidon, mais bien une oxydase vraie qu'elle renferme. Cette oxydase est détruite si on chauffe à 80°.

(1) Bulletin de pharm. du Sud-Est 1899, p. 557.

(2) Bul. de la Soc. de pharm. de Bordeaux, sep. 1903.

(3) Bul. de la Soc. de pharm. de Bordeaux, XLII 254.

Pratiquement, il suffira de porter à cette température le julep gommeux ou la solution de gomme avant de l'associer au pyramidon.

Gomme arabique. — J'ai constaté que la gomme arabique permet d'éviter un grand nombre d'incompatibilités, notamment celles obtenues avec l'extrait de quinquina, vin de quinquina, etc. Je m'étendrai là-dessus dans la seconde partie de ce travail.

Eau. — L'addition d'eau peut rendre limpides certaines préparations troubles. En voici un exemple curieux :

Le mélange :	Alcoolat de Fioraventi..	100 gr.
	Teinture de scille	25 gr.
	Teinture de digitale....	25 gr.

est trouble.

Les principes solubles dans l'alcool à 60° que les deux teintures ont entraîné sont précipités par l'alcool à 85° du baume de Fioraventi ; il suffit d'ajouter un peu d'eau pour ramener le titre du mélange vers 60° et pour l'obtenir limpide (1).

Alcool. — C'est un puissant dissolvant qu'on peut employer à la condition que la quantité nécessaire ne soit pas trop considérable. On doit avoir recours à ce véhicule pour les précipités alcaloïdiques et résineux.

Si à de l'eau chloroformée saturée, on ajoute du chlorhydrate de cocaïne, il se produit un trouble dû à de fines gouttelettes de chloroforme qui gagnent le fond du flacon. Ce corps est, en effet, beaucoup moins soluble dans l'eau contenant de la cocaïne que dans l'eau ordinaire.

L'addition à l'eau chloroformée de 3 à 4 °/₀ d'alcool suffit pour éviter cette précipitation (2).

Glycérine. — Voici la substance de choix, celle que l'on doit employer lorsque c'est possible. Elle a un grand pouvoir dissolvant ; elle est inoffensive et elle a une saveur sucrée agréable. Elle permet d'éviter un très grand nombre d'incompatibilités.

---

(1) Carles. — Un. pharm. 1892. p. 179.

(2) Massier. — Un. pharm, 1898. p. 419.

J'ai eu à préparer le collutoire :

Chlorhydrate de cocaïne.....	0 gr. 20
Miel rosat.....	20 gr.

Si on dissout le sel dans quelques gouttes d'eau et qu'on l'ajoute au mellite, il se forme un précipité de tannate de cocaïne. En dissolvant la cocaïne dans 5 gr. de glycérine, puis mêlant au miel rosat, on obtient une préparation limpide.

— Grâce à la glycérine on obtient limpides les mélanges de sublimé et cocaïne, sublimé et borate de soude, etc.

— Cette substance permet également d'éviter l'incompatibilité du borate de soude et du chloral. Ces deux substances, en effet, se décomposent surtout à chaud : il y a formation de chloroforme [1].

Acide chlorhydrique. — L'usage des acides doit être restreint, surtout celui de l'acide chlorhydrique. On ne doit en ajouter que de très faibles quantités.

Une trace de cet acide est utile pour dissoudre certains précipités d'alcaloïdes.

Le mélange de teintures d'hamamelis et d'hydrastis est rendu limpide en ajoutant une goutte HCl pour 15 gr. de liquide environ [2].

Acide borique. — MM. Astruc et Cambe [3] ont montré que l'association du protargol avec le chlorhydrate de cocaïne dans un collyre par exemple, donne un précipité de cocaïne. Pour l'empêcher, ils indiquent de dissoudre les deux sels dans de l'eau boriquée à 1 gr. 50 pour 100.

Acide citrique. — C'est l'acide auquel il faut avoir recours pour l'usage interne. Il permet de rendre limpides un grand nombre de préparations, notamment les mélanges de teintures, kola et coca — hydrastis et hamamelis — quinquina et rhubarbe, etc., etc. [4].

Le sirop d'écorce d'orange amère additionné d'un sel ferreux

---

(1) Meurin. — Un, pharm. février 1903.

(2) Hamdi. — Revue médico-pharm. de Constantinople. 15 févr. 1902.

(3) Astruc et Cambe. — Bull. de pharm. du Sud-Est. VII 193.

(4) Badel. — Bull. de pharm. du Sud-Est. février 1903.

donne une coloration brunâtre qu'on évite en ajoutant une petite quantité d'acide citrique (Baudrimont).

L'eau chloroformée saturée, additionnée de 1 °/₀ d'acide citrique ne précipite plus avec le chlorhydrate de cocaïne [1].

Eau de chaux. — L'eau de laurier-cerise donne avec le chlorhydrate de cocaïne un précipité qui parait être une combinaison de cocaïne et d'acide cyanhydrique. On fait disparaître ce précipité par l'addition de quelques gouttes d'eau de chaux [2].

Carbonate de soude. — Si à un sirop de suc acide (groseille, limon, etc.), on ajoute de la caféine dissoute en faveur du benzoate de soude, ce dernier est décomposé et il se forme des cristaux d'acide benzoïque.

Une trace de carbonate de soude pur, ajouté au sirop, suffit pour dissoudre cet acide [3].

Si la quantité de caféine n'est pas trop considérable, on pourrait essayer de la délayer dans le sirop acide et de la dissoudre sans intermède en chauffant au bain-marie. Les acides, en effet, augmentent la solubilité de la caféine.

Borate de Soude (bi) . — Nous avons vu que la substitution du biborate de soude au borate ordinaire, permet d'éviter l'incompatibilité de ce sel avec le chlorhydrate de cocaïne. Cette même substitution, à froid, permet d'éviter celle du chloral et borate de soude ; le chloral avec le biborate n'est pas décomposé [4].

Enfin, dans un grand nombre de cas d'incompatibilités, le pharmacien n'a rien à faire que les constater et se contenter de mettre une étiquette « agiter », si c'est utile.

J'ai publié dans le *Bulletin du Sud-Est* (février 1903), une note sur les nombreuses incompatibilités que l'on rencontre dans les potions antidiarrhéiques :

Incompatibilité du laudanum et de l'eau de chaux (il y a précipitation de la matière colorante du vin et des alcaloïdes de l'opium)

---

(1) Mansier. — Un. pharm. 1898. p. 419.
(2) Daclin. — Un. pharm. 1897.
(3) Raynaud, journ. de pharm de Lyon, 1888.
(4) Manseau. Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux. Mars 1903.

— eau de chaux et sirop de coings (ces deux produits se neutralisent l'un l'autre et ne devraient jamais être associés) [1], — action du sirop de ratanhia sur le laudanum (précipitation des alcaloïdes), etc.

Ces divers exemples pourraient être multipliés. Mais ce qui précède suffit amplement pour montrer l'importance des incompatibilités au point de vue pharmaceutique.

---

(1) Astruc et Cambe, Répertoire de pharm. 1903, p. 199.

IIme PARTIE

Incompatibilités des Préparations de Quinquina

I

GÉNÉRALITÉS SUR LES QUINQUINAS

Avant de commencer l'étude des incompatibilités des préparations de quinquina, il m'a paru intéressant d'indiquer d'une manière sommaire la composition des quinquinas et la valeur commerciale de ces écorces.

Composition des Quinquinas. — Les quinquinas renferment les principes suivants :

Quinine et alcaloïdes isomériques, quinidine et quinicine, cinchonine et alcaloïdes isomériques, cinchonidine et cinchonicine, acide quinique, acide quinovique, acide quinotannique faisant partie du mélange astringent nommé rouge cinchonique soluble, rouge cinchonique proprement dit, matière colorante jaune non astringente, principes gras, matières résineuses et balsamiques, amidon, principes gommeux, substances cellulosiques, principes minéraux et en particulier divers sels calciques.

Les alcaloïdes paraissent se trouver dans les quinquinas, partie à l'état de composés solubles dans l'eau : quinates et quinotannates, ces derniers s'y dissolvant grâce à l'acidité naturelle de l'écorce ; partie surtout à l'état insoluble, en combinaison avec cette matière mal définie et qui semble être une sorte de tannin résinifié, qu'on appelle le rouge cinchonique. Cette combinaison, à peine soluble dans l'eau froide, mais très soluble dans l'alcool et la glycérine, est la résine de quinquina des anciens chimistes. Les acides assez concentrés la dissolvent facilement. Mais, vient-on à y ajouter de l'eau, les alcaloïdes restent en dissolution avec très peu seulement de rouge cinchonique, tandis que la plus grande partie de ce dernier se précipite.

Cette réaction est mise à profit lorsqu'on veut augmenter la richesse en alcaloïdes des extraits de quinquina ; on traite le quinquina par de l'eau légèrement acidulée.

Les alcaloïdes des quinquinas et les matières astringentes qui les accompagnent, sont les seules substances auxquelles ces écorces empruntent leur activité.

Aujourd'hui, on tend même à négliger ces dernières qui, certainement, agissent comme toniques, et on veut rapporter aux alcaloïdes seuls toutes les propriétés thérapeutiques des quinquinas.

Quinquinas officinaux. — Le Codex de 1884 admet l'emploi des sortes d'écorces de quinquina suivantes :

1° Le *quinquina Loxa* du *cinchona officinialis* (Linné) et *cinchona crispa* (Tafalla).

Le *quinquina gris Huanuco* provenant du C. *micrantha* (Ruis et Pavon), du C. *nitida* (Ruis et Pavon)et C. *péruviana* (Howard).

Ces écorces doivent contenir 15 pour 1000 d'alcaloïdes totaux, dont 1/10 de quinine.

2° Le *quinquina jaune royal*, quinquina Calisaya du C. *calisaya* (Weddell), qui doit donner au moins 25 pour 1000 de sulfate de quinine.

3° Le *quinquina rouge* du C. *succirubra* (Pavon). Il doit fournir 30 pour 1000 de sulfates d'alcaloïdes, dont 20 au moins de sulfate de quinine.

Il semble donc, d'après le Codex, que le pharmacien doit employer exclusivement pour ses préparations, des quinquinas sauvages. Mais, depuis quelques temps, les quinquinas de culture de Java et de l'Inde sont très employés officieusement et sont en passe de détrôner ceux du Nouveau Monde.

Les quinquinas sauvages, du moins ceux qui viennent sur les marchés actuellement, sont peu chargés en alcaloïdes ; les préparations qu'ils fournissent sont agréables au goût et franchement amères.

Les quinquinas cultivés au contraire, sont plus riches en alcaloïdes et ils sont meilleur marché. Comme inconvénients : ils sont, en général, plus résineux et ont une amertume désagréable, quelquefois ils ont un goût de fumée ou de terroir tellement pro-

noncé pour certaines sortes, qu'on ne peut pas les employer pour les préparations pharmaceutiques.

Titrage des Quinquinas. — Le titre des quinquinas étant très variable, il est indispensable de le déterminer. Si beaucoup de pharmaciens ne le font pas, c'est que les divers procédés publiés sont longs, coûteux et demandent souvent des appareils spéciaux. Celui de Warin (1) que j'ai choisi présente toutes les conditions voulues pour être accepté par les pharmaciens. C'est le procédé officiel de la pharmacopée suisse avec quelques légères modifications. Il est simple, rapide, d'exécution pratique et n'exige l'emploi d'aucun appareil spécial. Suivi strictement, il donne d'après l'auteur de bons résultats.

Voici le moyen d'opérer :

Placez 12 gr. de poudre d'écorce de quinquina dans un flacon bien sec de 300 cc. environ ; mettez dessus 120 gr. d'éther, bouchez, puis laissez la poudre s'imbiber pendant 10 minutes en agitant de temps en temps. Ajoutez 10 gr. d'ammoniaque et laissez en contact 1 heure en agitant vivement à trois reprises différentes pendant 5 minutes. Ajoutez 10 gr. d'eau et agitez encore vivement pendant 5 minutes, puis laissez reposer. Prélevez 50 gr. du liquide éthéré limpide, faites-les évaporer au bain marie ; dissolvez le résidu dans 10 gr. d'alcool à 95°, additionnez de 20 gr. d'eau, et ensuite d'un peu d'alcool si le liquide s'est fortement troublé.

Après addition de quelques gouttes d'une solution récente d'hématoxyline à 1 gr. p. % dans l'alcool à 45° vous procédez au titrage alcalimétrique à l'aide de la solution décinormale d'acide chlorhydrique que vous faites couler goutte à goutte dans celle d'alcaloïdes jusqu'au virage en *jaune franc* de l'hématoxyline.

Le nombre de centimètres cubes de la solution chlorhydrique employés multiplié par 20 puis par 310 (poids moléculaire moyen des alcaloïdes du quinquina), et ce résultat divisé par 1000 vous donne la teneur par kilo. en alcaloïdes totaux de l'écorce de quinquina employée.

---

(1) Warin. — Etude sur les extraits fluides de quinquina.— *La Pharmacie Française*, août 1903.

Je simplifie ces opérations en multipliant simplement par 6,2 le nombre de centim. cubes trouvé.

Dosage de la quinine — Le procédé le plus pratique pour le dosage de la quinine est celui du commandant Azéma (1) en se servant du percolateur de Soxhlet.

Certaines pharmacopées, allemande, hollandaise, suisse, se contentent d'estimer la richesse en quinine, en produisant la réaction dite de la thalleochine (coloration bleu-vert produite par l'action du chlore ou du brome en présence de l'ammoniaque sur une solution très étendue de quinine).

Voici comment procède la pharmacopée suisse :

Je suppose qu'il s'agit de savoir si un quinquina contient 10 gr. pour 1000 de quinine.

Les alcaloïdes totaux (obtenus par le procédé Warin, après évaporation au B-M de la solution éthérée), *correspondant à 10 gr. de quinquina* sont dissous à l'aide de quelques gouttes d'acide acétique puis on étend le liquide avec de l'eau à *100* cc.

D'autre part, on étend à 100 cc., 1 cc. d'eau de brome saturée. On ajoute 1 cc. de la solution alcaloïdique à 10 cc. de la solution bromée, on agite, puis on ajoute 5 à 10 gouttes d'ammoniaque. Il doit se produire une coloration bleu-vert intense qui dénotera un minimum de 1 p. 100 de quinine.

Si on avait voulu s'assurer qu'un quinquina contenait 20 ou 25 p. 1000 de quinine, on aurait étendu la solution acétique des alcaloïdes à 200 ou 250 cc. et si dans ces conditions, 1 cc. de cette solution + 10 cc. de solution bromée diluée + 5 à 10 gout. d'ammoniaque avaient donné la coloration de la thalléochine, c'est que le quinquina contenait au moins 2 ou 2,50 de quinine pour 100. — Il faut diluer la solution acétique des alcaloïdes dans des proportions telles que 1 cc. corresponde à 1 p. % de quinine.

Ce procédé qui est simple et pratique est suffisant pour le pharmacien pour savoir si un quinquina donné possède la richesse en quinine exigée par le Codex.

---

(1) Gay. La révision du Codex. Bull. de pharm. du Sud-Est 1897, p. 502.

Valeur des quinquinas du commerce. — En me servant du procédé que je viens de décrire j'ai titré quelques quinquinas sauvages et cultivés fournis par les meilleures maisons de droguerie.

Voici les résultats obtenus :

		Alcaloïdes totaux par kilo		
QUINQUINAS SAUVAGES	Loxa A.....	14gr.	2	
	Loxa D.....	9	3	
	Loxa C.....	12		
	Loxa F.....	14	8	
	Huanuco A.....	12	4	
	Huanuco D	13	6	
	Huanuco C.....	14	1	
	Calisaya dur D....	27	5	moins de 10 gr. p. °/₀₀ de sulf. de quin.
	Calisaya dur R....	20	4	id. id. id.
	Calisaya dur C....	25	1	id. id. id.
QUINQUINAS CULTIVÉS	Loxa cultivé F.	26gr.	6	
	Loxa Neilgherry F.	40	3	
	Huanuco cultivé F.	52	7	
	Ledgeriana X.....	49	5	
	Succirubra G.....	36	5	
	Succirubra R.....	81	2	25 gr. p. °/₀₀ de sulfate de quinine.
	Succirubra C.....	53	9	20 id. id.
	Calisaya cult. sans épiderme C.....	43		25 id. id.
	Calisaya cult. roulé C..	54	2	30 id. id.

Ce tableau montre que les quinquinas sylvestres fournis actuellement par le commerce de la droguerie ne répondent pas aux conditions du Codex. Les Loxa et les Huanuco se rapprochent assez du titre officinal de 15 °/₀₀. Mais les Calisaya durs sont relativement pauvres en quinine. Ils renferment généralement moins de 10 °/₀₀ de sulfate de quinine, alors que le Codex en exige 25 °/₀₀. D'ailleurs, les maisons de droguerie ne donnent pas le titre des quinquinas sauvages qu'elles fournissent.

Si on veut des produits conformes à la pharmacopée légale, il faut s'adresser aux quinquinas cultivés, et lorsqu'ils ont un titre suffisamment élevé, s'assurer que leur saveur n'est pas désagréable.

M. Yvon [1] nous a appris que le quinquina officinal du prochain Codex, *quelles que soient les sortes employées*, devra contenir au minimum 50 pour 1000 d'alcaloïdes dont 30 de quinine,

Il serait à mon avis préférable d'adopter un type unique, au lieu de permettre l'emploi de n'importe quel quinquina, pourvu qu'il ait le titre légal, et cela, afin d'obtenir des préparations uniformes sous le rapport physique et organoleptique. Dans le cours de ce travail, je montrerai que la teneur en alcaloïdes des préparations de quinquina n'est pas rigoureusement proportionnelle au titre de cette écorce, mais qu'elle varie suivant la nature et l'espèce de quinquina employé.

La quantité de quinine exigée par le futur Codex me paraît fort élevée. Ainsi que le fait judicieusement remarquer M. Warin [2] ce ne sont que quelques rares quinquinas Calisaya de culture qui atteignent un pareil titre en quinine. Les Succirubra titrent couramment plus de 50 °/₀₀ d'alcaloïdes totaux mais n'atteignent que très rarement 30 de quinine.

Je crois que le Codex ferait bien de déclarer officinal le quinquina Calisaya cultivé car il est moins résineux que le quinquina Succirubra.

Il faut remarquer néanmoins que le quinquina Succirubra est celui qui abonde le plus régulièrement sur nos marchés et que sa culture tend à supplanter celle des autres espèces. Il est adopté par plusieurs pharmacopées (allemande, anglaise, hollandaise).

En terminant, ces considérations sur les quinquinas, je ferai observer le fait suivant :

En 1880, une Commission fut nommée pour étudier les quinquinas employés en pharmacie, et parmi les conclusions de son rapport [3] se trouve celle-ci :

« *Aucune préparation de quinquina, rigoureusement préparée d'après le Codex, ne renferme au-delà de 25 à 30 °/₀ de la totalité des alcaloïdes contenus dans l'écorce quelles que soient la richesse ou la pauvreté de celle-ci* ».

---

(1) Etude sur les vins de quinquina. — Journ. de ph. et de ch. t. XVI. p. 153.

(2) Warin. — Loc. cit.

(3) Rapport sur les quinquinas employés en pharmacie, par la Commission du Codex. 1880. p. 29.

Je m'attacherai à démontrer que cette assertion est erronée et que la proportion d'alcaloïdes qui entre dans une préparation de quinquina dépasse ordinairement 30 %.

II

EXTRAIT DE QUINQUINA

Parmi les divers extraits de quinquina inscrits au Codex, je ne m'occuperai que de l'extrait de quinquina gris. Les extraits de quinquina jaune et rouge donnent toujours des préparations très troubles et sont peu employés. D'ailleurs, les incompatibilités que je signalerai pour l'extrait de quinquina gris seront vraies évidemment pour les autres extraits.

Extrait officinal. — L'extrait de quinquina gris officinal, celui que le pharmacien doit délivrer lorsque l'ordonnance ne spécifie pas, doit être préparé d'après le Codex par infusion avec les quinquinas gris officinaux *Loxa* ou *Huanuco* sauvages.

Extrait de quinquina cultivé. — L'extrait officinal étant d'un prix élevé, depuis longtemps déjà on lui substitue les extraits obtenus avec les quinquinas cultivés de Java et de l'Inde. Ceux-ci sont généralement plus riches en alcaloïdes que les extraits obtenus avec les quinquinas sylvestres ; ils sont moins chargés en tannin, mais ils sont toujours beaucoup plus résineux et leur amertume est très désagréable.

Extrait de quinquina repris. — Les extraits obtenus selon le Codex donnent des potions très troubles, d'un aspect boueux fort désagréable. Depuis quelques années surtout, on a cherché à éviter cet inconvénient pour contenter le goût des malades, et il faut bien le dire aussi, pour satisfaire aux exigences de certains médecins qui veulent qu'on délivre des extraits de quinquina entièrement soluble dans l'eau. De là est venu l'extrait de quinquina repris qui donne des potions à peu près limpides.

Cet extrait de quinquina cultivé et repris qui n'est pas officinal est cependant presque seul employé actuellement ; on peut

dire que tous les fabricants d'extraits délivrent ce produit lorsqu'on leur demande de l'extrait de quinquina sans autre désignation. Beaucoup de ces fabricants ne livrent plus l'extrait officinal, car dès qu'ils l'ont obtenu ils le reprennent par l'eau pour obtenir l'extrait soluble et repris (1).

Pour préparer cet extrait repris, on délaie quelquefois l'extrait de quinquina dans 10 fois son poids d'eau froide, on filtre et on évapore de nouveau en consistance d'extrait mou.

D'autres traitent l'extrait par l'eau distillée froide en quantité telle que le produit filtré ne précipite plus par addition d'eau distillée. Généralement, en effet, l'extrait traité par 10 parties d'eau précipite encore par ce véhicule.

Certains fabricants, afin d'avoir un extrait soluble, traitent simplement les écorces par macération à l'eau froide au lieu d'employer l'eau bouillante. Cet extrait doit être évidemment peu chargé en alcaloïdes.

Il y en a qui opèrent différemment: lorsque l'extrait officinal est en consistance sirupeuse, on dose les alcaloïdes totaux et pour 3 gr. de ces derniers on ajoute 20 cc. d'HCl normal, on ajoute ensuite 10 à 20 gr. de glycérine pure par kilo d'extrait et on termine l'évaporation à basse température en se servant d'appareils argentés. Cet extrait est complètement soluble dans l'eau distillée froide surtout lorsqu'il n'est pas trop ancien.

A mon avis ce produit s'éloigne trop de celui du Codex pour qu'on puisse le recommander.

Titrage des extraits de quinquina. — Pour doser les alcaloïdes totaux contenus dans les extraits de quinquina, j'ai adopté le procédé qui m'a servi à titrer les quinquinas. 12 gr. d'extrait mou ont été additionnés de 30 grammes de poudre de verre lavé et le tout a été desséché au bain-marie dans une capsule à fond rond en me servant d'un pilon pour malaxer et finalement réduire en poudre le mélange, une fois sec.

---

(1) Des renseignements que j'ai recueillis auprès des fabricants d'extraits pharmaceutiques, il résulte qu'une grande partie des extraits de quinquinas gris du commerce sont obtenus avec des succirubra.

Cette poudre a été traitée comme celle de quinquina et l'opération effectuée comme je l'ai décrit plus haut.

J'ai remarqué qu'avec les extraits Huanuco, le mélange d'extrait, éther, ammoniaque et eau est tellement émulsionné que même après 24 heures de repos, on ne peut arriver à obtenir limpides les 50 gr. de solution éthérée qui sont nécessaires pour le dosage. Dans ce cas au lieu de 12 gr. d'extrait on n'en prend que 6 ou même 3 gr. ; mais on multiplie le nombre de cent. c. d'HCl $\frac{N}{10}$ trouvé par $6{,}2 \times 2$ ou par $6{,}2 \times 4$.

Voici le résultat de quelques dosages d'extraits de quiquina du commerce :

Extraits Loxa				
Hydroalcoolique repris	A	0 gr. 49	alcaloïdes totaux pour 100	
Aqueux repris.....	D	0 gr. 62	—	—
Alcoolique repris....	G	1 gr. 36	—	—
Aqueux repris.....	C	1 gr. 98	—	—
Aqueux non repris (Préparé par moi)		0 gr. 21	—	—
— repris	id.	0 gr. 18	—	—
Extraits Huanuco				
Aqueux repris.....	C	9 gr. 30	—	—
Aqueux repris.....	D	5 gr. 52	—	—
Aqueux non repris ..	A	3 gr. 96	—	—
Aqueux (Loxa-Huanuco)....	R	3 gr. 34	—	—
Extraits de Quinquinas cultivés				
Aqueux repris.....	D	8 gr. 60	—	—
Aqueux repris.....	A	0 gr. 18	—	—
Aqueux non repris ..	A	2 gr. 29	—	—
Aqueux repris.....	D	4 gr. 10	—	—
Aqueux non repris ..	R	5 gr. 14	—	—
Aqueux repris (par moi).		4 gr. 30	—	—
Aqueux repris.....	R	5 gr. 08	—	—
Aqueux ent. soluble .	R	4 gr. 45	—	—
Aqueux non repris ..	A	1 gr. 98	—	—

Ce tableau montre :

Que la teneur en alcaloïdes des extraits de quinquina est très variable (de 0 gr. 18 à 9 gr. 3 pour 100) et par suite la valeur thérapeutique est très variable aussi. Le médecin ne peut donc

savoir au juste ce qu'il donne à ses malades lorsqu'il prescrit de l'extrait de quinquina.

Alors que les extraits Loxa sont généralement pauvres en alcaloïdes, les extraits Huanuco sont ordinairement de bons extraits, riches en alcaloïdes et cependant, ces deux variétés sont officinales. C'est là incontestablement une tolérance regrettable.

Les extraits cultivés sont généralement très riches en alcaloïdes (Tanret en a rencontré un titrant, 15 gr. 7 pour 100); rarement ils sont aussi médiocres que les Loxa.

(Tanret a constaté que les extraits Loxa contiennent en moyenne 3 fois plus de tannin que lex extraits Huanuco). (1)

Au point de vue des incompatibilités, ceci expliquera pourquoi certaines préparations sont tout à fait différentes selon les extraits employés. Tel médicament incompatible par exemple avec les alcaloïdes du quinquina donnera un précipité énorme avec un extrait Huanuco titrant 9 °/₀ et précipitera peu ou pas du tout avec un extrait Loxa titrant 0.18 °/₀.

Plusieurs traités de pharmacie indiquent que l'extrait aqueux de quinquina gris renferme 2 °/₀ d'alcaloïdes. D'après ce qui précède on voit qu'il n'en est pas ainsi et que cette quantité est très variable.

— La quantité d'alcaloïde qui se trouve dans un extrait de quinquina préparé par infusion ne dépend pas exclusivement de la quantité d'alcaloïdes totaux contenus dans l'écorce ; mais elle varie avec la nature de l'écorce et vraisemblablement avec la variété de combinaisons de ces alcaloïdes.

Ainsi, si l'on prend deux quinquinas, un Loxa et un Huanuco sauvages, ayant sensiblement le même titre, qu'on en prépare avec chacun d'eux un extrait aqueux, le rendement en extrait sera à peu près le même pour les deux écorces, mais l'extrait Huanuco aura un titre alcaloïdique beaucoup plus élevé que l'extrait Loxa.

Une importante maison d'extraits pharmaceutiques m'a affirmé avoir eu entre les mains un quinquina titrant 20 de quinine qui fournissait un extrait aqueux ne contenant pas trace d'alcaloïdes. Ceci me paraît néanmoins difficile à admettre.

---

(1) Un. pharm. 1883, p. 355.

M. Tanret [1] a constaté les rendements suivants :

1. Quinq. Huanuco titrant 37 °/₀₀ a fourni 200 gr. par kilo d'un extrait titrant 6,5 p. °/.
2. Qq, cult. de Java — 73 — — 140 — — — 15,7 —
3. Qq. cult. de l'Inde — 26 — — 216 — — — 6,5 —
4. Qq. cult. de l'Inde — 40 — — 200 — — — 4,2 —

J'ai établi la proportion d'alcaloïdes de ces extraits par rapport à la totalité des alcaloïdes des quinquinas correspondants et j'ai trouvé que :

Le n° 1 renferme 35 °/₀ des alcaloïdes totaux de l'écorce.
Le — 2 — 30 °/₀ — — —
Le — 3 — 54 °/₀ — — —
Le — 4 — 21 °/₀ — — —

Ceci montre que, contrairement aux conclusions de la commission de 1880 [2] les extraits de quinquina renferment ordinairement plus de 25 à 30 p. °/₀ des alcaloïdes totaux des écorces qui les ont fournis.

On voit, en outre, que la quantité d'alcaloïdes contenus dans un extrait n'est pas toujours en rapport direct avec le titre du quinquina dont il dérive. Ainsi le n° 3 titrant 26, donne un extrait titrant 6,5 et le n° 4 qui titre 40 donne environ la même quantité d'un extrait titrant 4,2.

De ce qui précède découle la nécessité de titrer l'extrait de quinquina. Puisque le prochain Codex indiquera comme officinal un quinquina titrant 50 °/₀₀ d'alcaloïdes, il pourrait exiger aussi que l'extrait de quinquina ait un titre déterminé, 50 pour 1,000 d'alcaloïdes, par exemple. Lorsqu'on aurait un extrait ayant un titre supérieur, on pourrait le ramener au titre officinal soit en le mélangeant avec un extrait de titre plus faible, soit en y incorporant au bain-marie une quantité suffisante de sucre de lait.

De cette manière lorsque le médecin prescrirait un poids déterminé d'extrait de quinquina, il connaîtrait la quantité exacte d'alcaloïdes que son malade absorberait. Les préparations pharmaceutiques seraient plus régulières et seraient identiques dans les diverses pharmacies.

---

(1) *Un pharma.* Août 1883 p. 354.
(2) Loc. citato.

Différences entre un extrait de quinquina repris et non repris. — J'ai repris moi-même plusieurs extraits de quinquina afin de connaître la perte éprouvée dans cette opération et la variation du titre de l'extrait :

1. 200 gr. ext. de quinquina Loxa titrant 0,21 % m'ont donné 179 gr. d'extrait Loxa repris titrant 0,18.

2. 200 gr. ext. de quinquina cultivé titrant 5 gr. 14 m'ont donné 162 gr. d'extrait de quinquina cultivé repris titrant 4 gr. 34.

Le n° 1 a perdu 10 % environ de son poids et son titre a diminué de 14 %
Le n° 2 — 20 % — — — — — 15 %

J'ai remarqué qu'il faut reprendre l'extrait officinal par environ 20 fois son poids d'eau pour que cette solution ne précipite plus par addition d'eau distillée froide.

A mon avis, l'extrait de quinquina repris est tellement entré dans nos mœurs que le prochain Codex devrait légaliser son emploi et en donner une formule de préparation officielle.

SUBSTANCES INCOMPATIBLES AVEC L'EXTRAIT DE QUINQUINA

Eaux distillées. — Les eaux distillées sont souvent ajoutées aux potions renfermant de l'extrait de quinquina, soit comme véhicule, soit pour parfumer la préparation.

J'ai constaté que les eaux distillées, d'anis, de fleur d'oranger, de mélisse, de laurier-cerise et de rose, ne donnent aucun précipité — celle de menthe donne un léger trouble si elle se trouve en quantité considérable par rapport à l'extrait ; à la dose ordinaire de 10 à 20 gr. dans une potion avec 4 gr. d'extrait par exemple, le précipité n'est pas apparent.

La seule eau distillée qui soit réellement incompatible avec l'extrait de quinquina, est celle de cannelle de Ceylan ; elle fournit un précipité assez abondant surtout après quelques heures de contact. Ce dernier se dissout dans l'alcool, la glycérine, les acides faibles; il est également soluble dans une solution de gomme arabique.

Il est bien entendu que les diverses eaux distillées doivent toujours être ajoutées dans les potions après que l'extrait a été préalablement dissous dans le sirop.

Sirops. — L'extrait de quinquina même repris, dissous dans le sirop simple donne le plus souvent par addition d'eau distillée une potion légèrement trouble.

Le sirop le plus couramment prescrit est celui d'écorce d'orange amère, or, ce sirop, surtout en dilution aqueuse donne un léger précipité avec l'extrait de quinquina.

Dans ces deux cas, si au lieu d'ajouter de l'eau simple à la potion, on ajoute de l'eau gommeuse, cette potion est obtenue limpide.

Le sirop de limon et les sirops de sucs acides donnent aussi des potions claires.

Mais le sirop qu'on devrait associer de préférence à tout autre à l'extrait de quinquina est le sirop de gomme du Codex. L'addition d'eau donne dans ces conditions une potion bien limpide. Ce sirop permet d'éviter un grand nombre d'incompatibilités. J'insisterai encore là-dessus dans la suite de ce travail.

Infusions. — Si on consulte les divers formulaires et les traités où sont indiqués les incompatibilités des préparations de quinquina, on trouve ceci : il faut éviter d'associer ce produit avec les infusions de camomille, colombo, ratanhia, cachou, rhubarbe.

Il semble donc que, en dehors de ces quelques infusions manifestement incompatibles, il en existe d'autres que l'on peut unir avec le quinquina et notamment avec l'extrait de quinquina.

Ce dernier est couramment ordonné en potions dans les affections des voix respiratoires et comme tonique dans les maladies avec fièvre ; et dans ces potions se trouve souvent comme véhicule une infusion. Il paraît logique pour le médecin d'associer à l'extrait de quinquina une infusion expectorante (ipéca, polygala) ou amère (germandrée, centaurée) ou stimulante (hysope, mélisse) ou anodine (tilleul, oranger). Et en faisant cela il ne s'imagine pas, en général, modifier l'aspect de la préparation et surtout nuire à la limpidité du médicament.

J'ai étudié l'action des infusions des différentes substances que l'on emploie ou que l'on pourrait employer en potions avec l'extrait de quinquina.

En voici la liste :

Absinthe.	Cannelle.	Guimauve.
Angusture.	Mélisse.	Violette.
Centaurée.	Menthe.	Lierre terrestre.
Chicorée.	Serpolet.	Marrube.
Colombo.	Thym.	Capillaire.
Gentiane.	Sauge.	
Germandrée.	Verveine.	Coca.
Houblon.	Hysope.	Thé.
Ményanthe.		
Écorce d'orange amère	Rose.	Tilleul.
Camomille.	Cachou.	Oranger.
Simarouba.	Ratanhia.	
Rhubarbe.		Pensées sauvages.
	Polygala.	
	Ipéca.	Sureau.
Anis.		Scille.
Armoise.	Adonis.	
Aunée.	Digitale.	Valériane.

Comme on le voit ces plantes ont été choisies parmi les amères, les aromatiques, les toniques, les stimulantes, les expectorantes, les pectorales, etc.

Toutes ces infusions ont été faites en suivant les indications du Codex : 2 p. 100 pour les feuilles et les fleurs, 4 p. 100 pour les racines. Quant aux substances actives, ipéca, digitale, etc., j'ai mis les doses que l'on emploie journellement, 0 gr. 50 à 1 gr. p. 100.

J'ai pris trois extraits de quinquina gris repris, choisis parmi les meilleurs, un Loxa titrant 1.9 p. 100 d'alcaloïdes totaux, un Huanuco titrant 9.3 p. 100 et un gris cultivé titrant 8. J'ai dissous au bain-marie 4 gr. de chaque extrait dans 30 gr. de sirop simple et ce mélange a été alors additionné de 100 gr. d'infusion. Au bout de 5 à 6 heures, chaque flacon a été examiné par comparaison avec le même extrait additionné d'eau ordinaire au lieu d'infusion.

Toute les infusions que j'ai examinées ont donné un précipité ; toutes les substances que j'ai indiquées plus haut sont donc incompatibles avec l'extrait de quinquina.

Certaines infusions ont donné des précipités très volumineux, telles la rhubarbe, le ratanhia, la digitale, la camomille, la centaurée, la chicorée, l'angusture, l'armoise, la menthe, la mélisse, la rose rouge, etc. D'autres ont fourni un trouble peu apparent, surtout avec l'extrait Loxa, telles l'oranger, le tilleul, le houblon, la violette, la germandrée, l'écorce d'orange amère, la gentiane, etc.

Sous le rapport des extraits, celui qui a donné en général les précipités les plus abondants, est le Huanuco, puis vient le cultivé, puis le Loxa.

Les précipités ainsi obtenus sont constitués ordinairement par une combinaison du tannin du quinquina avec les alcaloïdes ou les principes constituants des infusions, tels l'angusture, l'ipéca, le polygala, le colombo, la coca, le sureau — ou bien par une combinaison des alcaloïdes des quinquinas avec le tannin, ou les substances contenues dans les infusions, comme le cachou, le ratanhia, la rose rouge, la camomille, la chicorée, la mélisse, la sauge, la menthe, etc.

Il est à remarquer que beaucoup de substances aromatiques, ordinairement peu chargées en principes astringents, donnent des précipités très abondants avec les extraits de quinquina, riches en alcaloïdes ; je citerai la mélisse, la menthe, la sauge, le serpolet, le thym, la verveine, etc.

On peut dire que toutes les infusions de concentration moyenne, ajoutées à un bon extrait de quinquina donnent, avec ce dernier, quelquefois un simple louche, mais le plus souvent un précipité plus ou moins marqué et, ordinairement, d'autant plus abondant, que l'extrait est plus riche en alcaloïdes.

Mais, si les potions ainsi obtenues sont plus ou moins troubles, elles n'en sont pas moins actives. Tous ces précipités, en effet, présentent des caractères communs : ils sont très solubles dans l'alcool, solubles dans la glycérine et solubles aussi dans les acides faibles. En outre, fait intéressant, j'ai constaté que la présence, dans ces potions, d'une certaine quantité de gomme arabique, suffit pour les obtenir toutes limpides.

Ces potions ne seront jamais filtrées, car, ainsi que je viens de le faire remarquer, le précipité contient une partie des alcaloïdes

de l'extrait de quinquina ou une partie des principes actifs de l'infusion ; en filtrant, on diminuerait la valeur du médicament.

Il ne faudra pas essayer de dissoudre ce précipité en employant de l'alcool, de la glycérine ou un acide faible, car la quantité de ces substances qu'il faut ajouter, est en général trop considérable ; on modifierait de la sorte le goût, et peut-être aussi, la valeur thérapeutique de la potion.

Mais il sera facile au pharmacien d'éviter ces incompatibilités en dissolvant dans l'infusion 5 à 10 grammes de gomme arabique, avant de l'ajouter à l'extrait de quinquina. Dans un grand nombre de cas, il suffit de remplacer le sirop de la potion par le sirop de gomme du Codex, pour obtenir une préparation limpide.

Antipyrétiques. — *A priori*, il paraît logique d'associer les antipyrétiques avec l'extrait de quinquina ; et si on ne le fait pas plus souvent, c'est qu'il existe ordinairement entre ces produits des incompatibilités.

Depuis longtemps a été signalée celle de l'antipyrine avec l'extrait de quinquina. Je me suis assuré que divers antipyrétiques solubles se comportent généralement comme l'antipyrine.

Mes essais ont porté sur l'anilipyrine l'acétopyrine, le pyramidon (dont l'emploi tend à se généraliser aujourd'hui) le camphorate de pyramidon, l'exalgine, la kairine, le sulfate de thalline et la cryogénine.

A part la cryogénine qui donne avec l'extrait de quinquina dissous un liquide limpide, les autres substances précipitent abondamment : peu à peu un précipité blanchâtre se sépare et la préparation présente naturellement un aspect fort désagréable. Ce précipité est constitué par une combinaison du tannin du quinquina avec les divers antipyrétiques ; il est d'autant plus abondant que l'extrait de quinquina est plus riche en principes astringents : très volumineux avec l'extrait de quinquina Loxa (riche en tannin), il l'est beaucoup moins avec l'extrait de quinquina Huanuco et les divers extraits de quinquina gris cultivé que l'on trouve dans le commerce. L'alcool, les acides faibles, citrique, tartrique, l'acide chlorhydrique dilué, la glycérine, le dissolvent facilement, ce qui permet de supposer que les prépa-

rations obtenues troubles n'en sont pas moins actives, le précipité de tannate doit se dissoudre dans l'organisme.

D'ailleurs, j'ai constaté encore ici, que si à l'extrait de quinquina on ajoute une solution concentrée de gomme arabique, l'addition ultérieure de la solution de l'antipyrétique ne détermine plus de précipitation.

M. Ollivier a signalé que le mélange d'antipyrine et d'extrait de quinquina, fait en certaines proportions, pouvait laisser déposer tous ses principes actifs. Ceci ne me parait pas tout à fait exact, car le dépôt formé est dû exclusivement aux principes astringents et les alcaloïdes restent en solution. Ainsi, certains extraits de quinquina Huanuco, fort riches en alcaloïdes, mais pauvres en tannin, donnent, avec l'antipyrine, un précipité à peine apparent ; le pire qui puisse arriver est que toute l'antipyrine soit précipitée en entraînant tous les principes tanniques de l'extrait de quinquina. Il ne faut, d'ailleurs, pas oublier, que l'antipyrine, si elle est précipitée par le tannin de ses dissolutions, facilite d'autre part la solution des sels de quinine.

L'abrastol ou asaprol, qui a eu un moment de vogue comme antipyrétique et anti-rhumatismal, est également incompatible avec l'extrait de quinquina. Tandis que les antipyretiques que je viens de mentionner, précipitent le tannin de l'extrait de quinquina, l'abrastol, au contraire, en précipite les alcaloïdes. Il donne, en effet, un précipité très abondant avec les extraits riches en alcaloïdes et il précipite très faiblement avec les extraits Loxa. A la surface du liquide trouble ainsi obtenu, se rassemble bientôt une matière résinoïde brune, adhérant fortement aux parois du flacon. Le liquide devient limpide par addition d'alcool, de glycérine ou d'un acide, mais cette substance brune est insoluble dans les acides et difficilement soluble dans l'alcool concentré. L'abrastol ne devrait pas être prescrit avec l'extrait de quinquina.

Sels de quinine. — Les différents sels de quinine sont souvent associés avec l'extrait de quinquina ; en solution aqueuse, on obtient un abondant précipité. Ce dernier est dû aux substances astringentes de l'extrait de quinquina ; il est soluble dans l'alcool, la glycérine, les acides faibles, etc. De sorte que, si pratique-

ment on ne constate pas de précipité dans l'association d'un sel de quinine avec l'extrait de quinquina, cela tient à ce que le sel de quinine (sulfate, bromhydrate, etc) est dissous à la faveur d'un peu d'acide tartrique ou de l'eau de Rabel ; dès lors, la petite quantité d'acide en excès suffit pour éviter la précipitation lorsqu'on mélange la solution à l'extrait de quinquina.

Glycérophosphates. — *Glycérophosphate de chaux.* — Le glycérophosphate de chaux donne, avec l'extrait de quinquina, un abondant précipité dû aux principes astringents et aux alcaloïdes dn quinquina. (Le glycérophosphate de chaux précipite, en effet, abondamment, par une solution de tannin et par une solution d'un sel de quinine).

Ce précipité est très soluble dans l'acide chlorhydrique dilué et soluble aussi dans les acides faibles. Pour le dissoudre, l'acide tartrique n'est pas à recommander, car il donnerait avec le glycérophosphate non décomposé un précipité de tartratre de chaux. Avec l'acide citrique il peut se former à la longue du citrate de chaux ; ce citrate rend les médicaments suspects et il peut arriver quelquefois à les faire prendre en masse (Carles) [1].

L'addition d'alcool dissout également le précipité mais un excès de cette substance peut précipiter le glycerophosphate non combiné.

Le meilleur dissolvant à employer dans ce cas est la glycérine ; elle dissout très bien le précipité formé et n'offre aucun inconvénient.

Mais l'addition à l'extrait de quinquina d'une solution concentrée de gomme, permet d'ajouter la solution de glycérophosphate, sans qu'il y ait précipitation.

Glycérophosphate acide de chaux. — Le glycérophosphate acide de chaux ne présente pas les inconvénients du produit précédent. Avec l'extrait de quinquina, il ne donne qu'un léger précipité brun dû au tannin de cette substance. Celui-ci n'apparaît que quelques heures après la préparation et il suffit d'ajouter un peu d'eau gommeuse pour l'éviter.

---

(1) Carles. Bull. de la Soc. de pharm. Bordeaux. 1899, p. 203.

D'après M. Bardet [1] les glycérophosphates acides agissent physiologiquement comme les sels neutres, mais leur action est plus rapide et plus intense.

On pourrait donc remplacer le glycèrophosphate de chaux par le glycérophosphate acide lorsqu'on veut associer ce produit avec les préparations de quinquina.

Glycérophosphate de potasse, de soude et de magnésie. — Ces sels se comportent comme le glycérophosphate neutre de chaux. Ici l'addition d'acide citrique ou tartrique n'offre pas d'inconvénients.

Glycérophosphate de fer. — Le glycérophosphate de fer agit comme le glycérophosphate de chaux neutre; mais dans ce cas les précipités obtenus sont noirs par suite de la formation de tannate de fer.

L'addition d'un acide faible, citrique, tartrique fait disparaître le précipité et le liquide reprend la coloration de la solution d'extrait de quinquina. Avec l'alcool ou l'acide chlorhydrique dilué, le précipité se dissout, mais le liquide reste brunâtre; avec la glycérine, le liquide redevient limpide, mais la coloration reste encore plus foncée.

Arsénicaux. — Les divers composés de l'arsenic employés en pharmacie sont incompatibles avec l'extrait de quinquina. J'ai essayé les solutions d'acide arsénieux, d'arsénite de potassium, d'arséniate de soude, de cacodylate et méthylarsinate de soude.

La solution aqueuse d'acide arsénieux donne un précipité peu abondant se séparant très lentement, les autres solutions donnent des précipités plus volumineux se rassemblant bientôt en masse et donnant à la préparation un aspect désagréable.

J'ai constaté que ces précipités sont dus aux alcaloïdes de l'extrait de quinquina. Ils sont tous très solubles dans une petite quantité d'acide citrique, tartrique, chlorhydrique et très solubles dans l'alcool ; ils se dissolvent dans une quantité assez considérable de glycérine.

Avec la liqueur de Fowler on obtient un précipité blanchâtre

(1) Un. pharm, 1890, p. 201.

volumineux dû à l'action de l'arsénite et du carbonate en excès sur les alcaloïdes du quinquina.

L'addition de gomme arabique permet encore ici d'éviter toutes ces incompatibilités.

Phosphates alcalins. — Les phosphates de potasse et de soude ont une réaction alcaline ; ils précipitent abondamment les alcaloïdes de l'extrait de quinquina.

Ce précipité est très soluble dans l'alcool, et il se dissout aussi très facilement dans les acides faibles et dans l'acide phosphorique. Avec la glycérine, la préparation s'éclaircit, mais elle ne devient pas complètement limpide.

Le pharmacien doit remédier à cette incompatibilité en ajoutant Q. S. d'acide phosphorique.

Borate de Soude. — Le borate de soude donne un abondant précipité avec l'extrait de quinquina.

D'après mes expériences ce précipité est dû aux alcaloïdes ; il se dissout facilement dans la glycérine, l'alcool et les acides faibles.

M. Auger a signalé cette incompatibilité et M. Demandre a indiqué pour l'éviter, de dissoudre l'extrait dans le double de son poids de glycérine. J'ai constaté que cette quantité de glycérine est insuffisante.

Le moyen le plus pratique consiste à ajouter de la gomme arabique ; ainsi, pour préparer l'ordonnance :

Borate de soude.....	2 gr.
Extrait de quinquina.....	4 gr.
Eau distillée.....	90 gr.
Sirop simple.....	30 gr.

A l'extrait dissous dans le sirop, on ajoutera une solution de 8 gr. de gomme dans 40 gr. d'eau, on mélangera avec soin et on ajoutera le borate dissous dans les 50 gr. d'eau restant.

Ici, il ne faudrait pas essayer de dissoudre le borate directement dans l'eau gommeuse comme on peut le faire pour les produits peu solubles par exemple, car, j'ai constaté que dans ces conditions le tout se prend en gelée. Néanmoins, l'addition d'une solution aqueuse de borate à une solution de gomme de concentration moyenne, donne un mélange liquide et restant tel.

Salicylate de soude. — M. Bourget [1] a signalé l'incompatibilité du salicylate de soude avec l'extrait de quinquina. Le précipité obtenu tantôt surnage et tantôt tombe au fond du vase selon qu'on ajoute la solution de salicylate à la solution d'extrait, ou qu'on fait l'opération inverse.

J'ai remarqué que ce précipité est dû aux alcaloïdes du quinquina ; il se dissout dans la glycérine et l'alcool. Mais si pour essayer de le dissoudre on ajoute un acide faible, on constate que le précipité augmente : cela tient à ce que cet acide décompose le salicylate de soude en solution et met en liberté de l'acide salicylique insoluble.

L'addition de gomme arabique permet d'éviter cette incompatibilité.

Benzoate de Soude. — J'ai constaté que ce sel se comporte comme le salicylate de soude. Même observation pour l'addition d'un acide : Il y a précipitation d'acide benzoïque insoluble.

Ce sel est fréquemment prescrit en potions avec l'extrait de quinquina ; celles-ci ne peuvent pratiquement être obtenues limpides que par l'emploi de la gomme arabique.

Chlorures, bromures, iodures alcalins. — Le journal de pharmacie d'Anvers a signalé que l'addition d'un bromure à l'extrait de quinquina de Vrij y produit un abondant précipité. J'ai constaté d'abord que les chlorures et iodures alcalins agissent de même, et ensuite, que non seulement l'extrait de Vrij très riche en alcaloïdes précipite par ces sels, mais encore que tous les bons extraits de quinquina précipitent aussi.

On obtiendra des potions limpides dans ces divers cas en employant la gomme arabique.

Acétate d'Ammoniaque. — Ce médicament est fréquemment prescrit en potions avec l'extrait de quinquina ; ces préparations sont toujours troubles et ont un aspect fort désagréable.

Grâce à la gomme arabique on peut les obtenir limpides.

Caféine. — La caféine donne un abondant précipité avec l'extrait de quinquina : j'ai constaté qu'il est dû aux substances

---

(1) Union pharm. 1889. p. 475.

astringentes. — Si on dissout la caféine avec du benzoate de soude, le précipité est encore plus abondant, car ce sel précipite les alcaloïdes de l'extrait.

Pratiquement, il suffira d'ajouter une solution concentrée de gomme arabique à l'extrait de quinquina, pour éviter toute précipitation par la caféine et le benzoate dissous.

Ergotine. — L'ergotine donne avec l'extrait de quinquina un abondant précipité dû surtout aux substances astringentes.

Ici, la gomme arabique ajoutée à l'extrait permet d'obtenir une potion dans laquelle il ne se forme plus de précipité; mais, vue par réflexion elle paraît très trouble.

Remarque. — L'extrait de quinquina renferme du tannin et des alcaloïdes, on pourrait se demander pourquoi ces substances ne réagissent pas les unes sur les autres pour former des tannates insolubles.

Ceci tient vraisemblablement aux acides organiques (1) et aux sels acides que renferment toujours les extraits de quinquina : les tannates d'alcaloïdes sont généralement solubles dans les acides.

POTIONS A L'EXTRAIT DE QUINQUINA

En 1878, dans les journaux professionnels, on a beaucoup discuté pour savoir si la potion à l'extrait de quinquina doit être trouble ou limpide, en un mot, savoir si on doit filtrer ou non cette préparation.

Plusieurs cas peuvent se présenter :

I. — Si la potion est préparée avec l'extrait de quinquina gris officinal *non repris*, et s'il n'y a pas de substances incompatibles ajoutées, comme :

Extrait de quinquina officinal.....	4 gr.
Julep	120 gr.

J'estime qu'on peut filtrer cette potion.

Cet extrait non repris, donne ordinairement une préparation

(1) Tanret. Un. pharm. 1883, p. 354 a constaté que l'acidité des extraits de quinquina exprimée en acide lactique est en moyenne de 4 à 6 p. 100.

très trouble, d'aspect boueux fort désagréable et beaucoup de nos clients se refuseraient à prendre une pareille potion.

II. — Si on emploie un extrait de quinquina gris repris comme cela se pratique couramment aujourd'hui, la potion sera à peu près limpide et ne nécessitera aucune filtration.

A propos de ces potions, je dois faire observer, qu'il faut toujours dissoudre l'extrait de quinquina au bain-marie ou à une douce chaleur dans le sirop prescrit, ajouter ensuite les produits alcooliques (teintures, vins, etc.) qu'on mélange avec soin et en dernier lieu l'eau ou les produits aqueux.

Ce moyen d'opérer est celui qui donne des préparations les plus limpides : le rouge cinchonique est en effet soluble dans les liqueurs sucrées. D'ailleurs, beaucoup d'extraits de quinquina, même repris, donnent un léger trouble avec l'eau froide, tandis qu'ils donnent des solutions plus claires si on les dissout préalablement dans le sirop. (1)

Afin d'opérer plus rapidement, on se sert couramment de solutions titrées d'extrait de quinquina, qu'on mélange au sirop de la potion.

Voici celle que j'emploie :

Extrait de quinquina gris repris.....	100 gr.
Sirop simple.....	110 gr.
Glycérine pure à 30°.....	100 gr.
Alcool à 60°.....	100 gr.

Dissoudre l'extrait au bain-marie dans le mélange de sirop et de glycérine, ajouter après refroidissement l'alcool à 60°. — Le tout doit peser 400 gr.

4 gr. correspondent à 1 gr. d'extrait.

III. — Mais, le plus souvent, dans la pratique, l'extrait de quinquina en potion est associé avec des produits incompatibles. Il est évident qu'il ne faut pas filtrer ces préparations, car, ainsi que je l'ai fait observer plus haut, le précipité obtenu renferme une partie quelquefois considérable des principes actifs de

(1) Le Formulaire pharm. des hôpitaux militaires (potion antiseptique), prescrit de dissoudre l'extrait de quinquina dans l'eau, c'est un tort.

l'extrait de quinquina ou des substances ajoutées. Il ne faudra pas essayer de le dissoudre par addition d'alcool de glycérine ou d'acide citrique, car le plus souvent, la quantité de ces substances qui serait nécessaire est trop considérable.

En cherchant un moyen pratique d'éviter ces diverses incompatibilités, mon attention s'est portée sur la gomme arabique.

Depuis longtemps, j'avais fait la remarque qu'un mélange de vin de quinquina gris et de sirop d'iodure de fer se trouble quelques heures après sa préparation, si le sirop ne contient pas de gomme arabique et qu'au contraire, il reste limpide pendant plusieurs mois, sans aucun dépôt, lorsque le sirop ferreux est préparé selon le Codex, c'est-à-dire renferme de la gomme arabique.

En poursuivant mes recherches je suis arrivé à cette conclusion : que *la gomme arabique ajoutée aux potions à l'extrait de quinquina permet d'éviter les diverses incompatibilités de ce produit.*

Ainsi que je l'ai déjà indiqué, l'addition d'eau gommeuse au lieu d'eau ordinaire dans les potions qui ne renferment pas de substance incompatible, permet d'obtenir une préparation bien limpide, sans aucun dépôt ultérieur,

La quantité de gomme à ajouter est naturellement variable avec les substances incompatibles, et suivant l'abondance et la nature du précipité qu'il s'agit d'éviter. La dose de 10 gr. dans une potion de 150 c. c. avec 4 gr. d'un bon extrait de quinquina titrant 4,1 % est toujours suffisante. Pour un grand nombre d'infusions, il suffit de remplacer le sirop de la potion par le sirop de gomme du Codex et on obtient des potions limpides. Mais comme la gomme est inoffensive et qu'elle n'a pas de goût bien marqué, on peut toujours en ajouter plus que la quantité utile, sans le moindre inconvénient.

Voici comment il convient d'opérer :

A l'extrait de quinquina dissous dans le sirop, on ajoute une solution concentrée de gomme arabique (5 à 10 gr.), on mélange avec soin, puis on ajoute la solution des autres produits. La potion ainsi obtenue est limpide.

Pour préparer la potion suivante :

Caféine	1 gr.
Benzoate de soude	2 gr.
Extrait de quinquina	4 gr.
Sirop simple	30 gr.
Eau distillée	90 gr.

On dissout l'extrait de quinquina au bain-marie dans le sirop simple, on ajoute une solution de 8 gr. de gomme dans 30 gr. d'eau environ, on mélange avec soin et en dernier lieu, on ajoute la caféine et le benzoate dissous dans l'eau distillée.

Remarques. — Si on cherche à dissoudre le précipité déjà formé dans une potion à l'extrait de quinquina, par l'emploi d'une solution de gomme, on n'obtient pas de bons résultats.

Les potions à l'extrait de quinquina, dans lesquelles on a ajouté de la gomme pour éviter quelques incompatibilités sont limpides et il ne se forme aucun dépôt. Elles sont colorées plus fortement en rouge que les mêmes potions ne renfermant pas de gomme. Un grand nombre d'entre elles vues par réflexion paraissent troubles. Dans quelques cas, la surface du liquide, qui est au contact de l'air, brunit légèrement.

Cette action de la gomme pour éviter les incompatibilités n'est pas due aux oxydases qu'elle renferme généralement.

En effet, une solution de gomme maintenue pendant 10 minutes à 80°, se comporte exactement comme une solution de gomme dont les oxydases n'auraient pas été détruites. Il est probable qu'il faut attribuer l'action de la gomme à la viscosité de ses solutions.

EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA

L'extrait fluide de quinquina correspondant à son poids d'écorce figurera à la prochaine édition de notre pharmacopée. (1)

Il n'existe encore aucun procédé officiel de préparation. Parmi les nombreux procédés publiés, celui de la pharmacopée suisse mérite de fixer l'attention des pharmaciens. Il est simple, pratique et n'exige pas l'emploi d'un alambic comme ceux dans lesquels

(1) Warin. Bul. de l'Ass. des Doct. en pharm. mars 1903.

on fait intervenir l'alcool. D'ailleurs, le professeur Gay le recommande dans sa *Révision du Codex.* (1)

Voici le moyen d'opérer :

Poudre de quinquina.....	100 gr.
Acide chlorhydrique officinal.....	5 gr.
Eau distillée	25 gr.
Glycérine pure.....	20 gr.
Alcool.....	10 gr.

Humectez uniformément la poudre avec le mélange acide, eau et glycérine. Tassez-là dans un percolateur et épuisez par quantité suffisante d'eau distillée. Recueillez à part les 70 premières parties du percolat ; concentrez les parties suivantes jusqu'à réduction à 20 gr. ; faites-la dissoudre dans les 70 réservées et ajoutez l'alcool. Rendement 100 gr.

Le produit ainsi obtenu n'est pas trop acide et il ne donne qu'un trouble léger par addition d'eau distillée.

En suivant ce procédé, j'ai préparé trois extraits fluides avec trois quinquinas différents : un Loxa Neilgherry titrant 40,3 °/₀₀ ; un Calisaya titrant 43 °/₀₀ et un Succirubra titrant 53,9. Le 1er extrait fluide titrait 3 gr. 01 °/₀, le second 3 gr. 75 et le dernier 4 gr. 32.

Si on cherche la quantité d'alcaloïdes totaux qui sont entrés en solution dans ces extraits, on trouve que le n° 1 en renferme 74 °/₀, le II, 87 °/₀ et le III 80 °/₀.

Ceci montre que, pour avoir un extrait fluide de quinquina toujours identique, le Codex devrait indiquer une espèce de quinquina comme officinale, au lieu de permettre l'emploi de n'importe qu'elle écorce. Il serait, en outre, utile d'imposer un titre fixe à cet extrait, afin que les préparations qui en dérivent présentent les mêmes caractères physiques et organoleptiques.

Titrage des extraits fluides de quinquina. — On dose facilement les alcaloïdes totaux contenus dans l'extrait fluide de quinquina, en se servant du procédé indiqué par M. Warin (2).

(1) Bul. de pharm. du Sud-Est, 1897, p. 275.

(2) Warin. Etude sur les extraits fluides du quinquina. La Pharmacie française août 1903.

On prend 12 grammes d'extrait fluide, on les introduit dans une capsule de porcelaine avec 20 grammes de poudre de verre et on dessèche le tout au bain-marie. Le produit, divisé par trituration, est introduit dans un flacon bien sec de 300 cent. c. et on termine l'opération comme pour le dosage d'un quinquina.

III

SIROP DE QUINQUINA

La formule du Codex pour le sirop de quinquina a été l'objet de nombreuses critiques et nombreux sont les procédés qu'on a préconisés pour la remplacer. On a trouvé cette formule trop compliquée et on a fait souvent remarquer que le sirop de quinquina officinal était peu chargé en alcaloïdes. On a surtout reproché au Codex d'enlever tous les principes actifs du quinquina par lixiviation alcoolique, et puis de laisser ces principes sur le filtre lorsqu'on a chassé l'alcool par distillation.

Pour obtenir un sirop plus actif, on a proposé d'employer de l'alcool à 50 ou 60° qui épuise mieux le quinquina que l'alcool à 30°, et surtout, quel que soit le titre de l'alcool employé, d'ajouter le sucre dans le bain-marie au moment de la distillation. Celle-ci terminée, le sirop se trouverait tout fait et contiendrait ainsi toutes les substances dissoutes par l'alcool. Un seul inconvénient : le sirop serait un peu trouble.

J'ai vu préparer le sirop de quinquina en faisant bouillir les écorces concassées, et ajoutant quelques grammes de carbonate de soude. Ce procédé est défectueux car les alcaloïdes sont précipités par le sel alcalin et le sirop doit être bien peu chargé en principes actifs. Ce sirop est beaucoup plus coloré que le sirop officinal, ceci tient à l'action du carbonate sodique sur le rouge cinchonique.

Divers auteurs ont proposé pour préparer le sirop de quinquina de traiter celui-ci par l'eau acidulée qui forme la base de la préparation de l'extrait fluide de Vrij. Parmi les divers procédés

publiés, Sirot, Girard, Yvon, Gay, etc., (1) je ne retiendrai que ce dernier comme étant le plus pratique. Voici le modus faciendi:

Quinquina pulv. (m/50).....	90 gr.
Acide chlorhydrique officinal.....	4 gr. 50
Sucre.....	980 gr.
Eau.....	Q. S.

Humectez la poudre avec l'eau contenant l'HCl, Q. S. pour faire une bouillie un peu claire ; laissez en vase clos 24 heures. Tassez la masse dans un percolateur et lessivez-là avec de l'eau chauffée à 80° Q. S. pour épuiser complètement. Recueillez à part les 400 premières parties de la colature ; évaporez jusqu'à réduction à 150 gr. les dernières parties. Dissolvez cette dernière portion dans la première, faites-y dissoudre le sucre en ne dépassant pas 80° et maintenez à cette température jusqu'à réduction à 1.500 gr.

J'ai voulu me rendre compte de la teneur en alcaloïdes du sirop officinal, ainsi que de la perte éprouvée par la distillation de l'alcool. J'ai ensuite comparé le procédé du Codex avec le procédé Gay.

Procédé du Codex. — 200 grammes de quinquina calisaya plat cultivé titrant 43 p. °/₀₀ d'alcaloïdes et au moins 25 gr. de sulfate de quinine, ont été épuisés par déplacement avec de l'alcool à 30°, puis par de l'eau. J'ai obtenu 2020 gr. de colature qui contenaient 7 gr. 4 d'alcaloïdes totaux. (Les 200 gr. de quinquina en renfermaient 8 gr. 6).

L'alcool a été chassé par distillation et le liquide refroidi et filtré a pesé 1040 gr. — ce liquide contenait 5 gr. 8 d'alcaloïdes. Donc, en évaporant l'alcool il y a eu une perte de 1 gr. 6.

Les 3050 gr. de sirop obtenu renfermaient donc 5 gr. 8 d'alcaloïdes totaux soit 0 gr. 19 p. 100.

Ceci montre que pour un calisaya cultivé titrant 43 °/₀₀, 86 p. 100 environ des alcaloïdes totaux ont été enlevés par l'alcool et l'eau —que la distillation de l'alcool a occasionné une perte de 18 p. 100 environ — et que finalement le sirop contient 67 p. 100 environ des alcaloïdes que renfermait le quinquina employé.

---

(1) F. Gay. La Révision du Codex, loc. cit.

Procédé Gay. — Avec ce même quinquina, j'ai préparé du sirop en suivant exactement le procédé Gay. Le sirop obtenu a été plus fluorescent et plus coloré que celui du Codex. Cette coloration provient, probablement, de ce que l'évaporation au bain-marie dure plus longtemps.

Ce sirop contenait 0 gr. 23 d'alcaloïdes pour 100, ce qui correspond à 89 % des alcaloïdes totaux du quinquina.

Donc, le procédé Gay donne un sirop de quinquina plus riche en alcaloïdes que le procédé du Codex. Le produit est bien limpide et de bonne conservation. Ce procédé est, en outre, plus pratique et plus économique que le procédé officiel ; il devrait être préféré à ce dernier.

La quantité d'alcaloïdes que renferme le sirop de quinquina, varie avec le titre du quinquina employé, mais elle n'est pas exactement proportionnelle à ce titre ; elle varie aussi suivant la nature de l'écorce employée et, vraisemblablement, suivant les variétés de combinaisons d'alcaloïdes qu'elle renferme.

Ainsi, un sirop préparé avec un quinquina titrant 35 gr. d'alcaloïdes totaux renfermait 0 gr. 11 % d'alcaloïdes, soit 48 % environ de la totalité des alcaloïdes de l'écorce, tandis que dans le sirop précité, cette proportion s'élevait à 67 %.

De ce qui précède, on peut donc conclure que, contrairement à ce qu'à publié la Commission de 1880 (précédemment citée), le sirop de quinquina contient plus de 25 à 30 % de la totalité des alcaloïdes du quinquina employé à sa préparation.

Titrage du Sirop de Quinquina. — Lorsque j'ai préparé ces sirops, j'ai titré, par le procédé Warin, la colature avant d'ajouter le sucre. Connaissant le poids du sirop obtenu, il m'était facile de connaître le titre de ce dernier. Plus tard, j'ai appliqué la même méthode en opérant sur le sirop et j'ai obtenu sensiblement les mêmes résultats. Donc, pour doser les alcaloïdes totaux d'un sirop de quinquina, on prend 12 gr. de ce dernier qu'on dessèche au bain-marie avec 20 gr. de poudre de verre, en se servant d'une capsule à fond rond et d'un pilon. Le produit obtenu est introduit dans un flacon bien sec de 300 c. c. et on termine l'opération comme pour le dosage d'un quinquina.

SUBSTANCES INCOMPATIBLES AVEC LE SIROP DE QUINQUINA

Le sirop de quinquina officinal est le sirop de quinquina Calisaya. Le sirop de quinquina gris ainsi que le sirop de quinquina au vin ne sont presque jamais employés. Le médecin ordonne en général, sirop de quinquina sans aucune désignation ; dans ce cas, le pharmacien doit toujours délivrer le sirop de quinquina Calisaya.

Je dois faire remarquer que le sirop de quinquina Loxa sauvage fait selon le Codex est très riche en tannin, mais qu'il ne renferme que des traces d'alcaloïdes.

Les incompatibilités que j'ai signalées pour l'extrait de quinquina, se produiront aussi avec le sirop. Ainsi, la caféine, l'antipyrine, le pyramidon et les divers antipyrétiques précipiteront le tannin du quinquina ; tandis que les borate, benzoate, salicylate de soude, etc., en précipiteront les alcaloïdes.

Mais ces associations sont assez rares dans la pratique ; il n'en est pas de même des suivantes :

Carbonates alcalins. — Les carbonates alcalins précipitent les alcaloïdes du sirop de quinquina. Si à ce dernier on ajoute une quantité considérable de liqueur de Fowler, ou de gouttes de Baumé, il se produit un précipité ; mais ordinairement la quantité de ces produits qu'on ajoute au sirop est si faible que celui-ci n'est pas troublé.

L'élixir amer de Peyrille ne précipite pas non plus, cela tient à l'alcool de cette préparation qui évite la précipitation.

L'élixir de Gendrin qu'on associe parfois au sirop de quinquina, donne un précipité brun, dû surtout au carbonate alcalin de l'élixir ; une petite quantité d'alcool suffit pour le dissoudre.

Arsénicaux. — Une solution suffisamment concentrée d'arséniate, de cacodylate ou méthylarsinate sodiques donne un précipité avec le sirop de quinquina.

Il faut toujours dissoudre ce précipité soit par addition d'acide citrique, d'alcool ou de glycérine suivant le cas.

Sels de Quinine. — Les sels de quinine sont souvent associés au sirop de quinquina. Nous savons qu'une solution aqueuse de ces sels précipite le tannin du quinquina. Pratiquement, on

dissout les sels de quinine avec de l'acide tartrique ou de l'eau de Rabel, et la solution est mélangée au sirop de quinquina. La petite quantité d'acide en excès évite la précipitation.

Les sels de quinine sont aussi très solubles dans la glycérine. On peut également se servir de cette substance comme dissolvant ; elle permet d'éviter la précipitation de ces sels avec le sirop de quinquina.

Dans la préparation suivante :

Extrait de quinquina.....	6 gr.
Teinture de badiane.....	6 gr.
Glycérine neutre à 30°.....	50 gr.
Bromhydrate de quinine....	1 gr.
Sirop de quinquina.....	250 gr.

il n'est pas utile de faire intervenir un acide comme dissolvant du sel de quinine ; la quantité de glycérine est ici suffisante pour dissoudre ce sel et empêcher sa précipitation avec l'extrait et le sirop de quinquina. Si cette préparation est trouble, cela est dû exclusivement à la teinture de badiane. Cette dernière additionnée de sirop de quinquina ou d'un sirop quelconque donne un précipité dû à l'essence qui n'est plus tenue en dissolution. Voici le moyen d'opérer :

Dissoudre à une douce chaleur le sel de quinine dans la glycérine, ajouter l'extrait de quinquina, et après dissolution mélanger le tout au sirop de quinquina. La préparation est en ce moment très limpide ; on ajoute la teinture de badiane, elle devient opalescente et reste telle sans aucun dépôt.

Au bout de quelques jours l'essence se rassemble à la surface ; une simple agitation la répartit facilement dans la masse.

Si ou voulait obtenir cette préparation limpide, il faudrait l'additionner d'une trop grande quantité d'alcool pour dissoudre l'essence.

Phosphates. — Les phosphates de potasse et de soude ont une réaction nettement alcaline et précipitent les alcaloïdes du sirop de quinquina. Le pharmacien doit dans ce cas ajouter de l'acide phosphorique goutte à goutte jusqu'à dissolution du précipité formé.

L'alcool dissout également le précipité d'alcaloïdes, mais comme la dose de phosphates alcalins employés est quelquefois très considérable et que ces sels sont insolubles dans l'alcool, il vaut mieux ne pas avoir recours à cette substance.

L'addition de glycérine n'empêche pas cette précipitation.

Voici un exemple d'un sirop phosphaté :

Phosphate de soude.....	4 gr.
Phosphate de potasse.....	6 gr.
Glycérine.....	25 gr.
Bromhydrate de quinine.....	1 gr.
Sirop de quinquina.....	100 gr.

Ici, les phosphates agissent sur le sel de quinine et sur le sirop de quinquina.

On peut dissoudre à une douce chaleur le sel de quinine dans la glycérine, mélanger le soluté au sirop de quinquina et ajouter en dernier lieu les phosphates alcalins. — On chauffe doucement jusqu'à dissolution. — Après refroidissement on ajoute goutte à goutte de l'acide phosphorique jusqu'à limpidité parfaite.

On pourrait aussi dissoudre le bromhydrate avec Q. S. d'acide phosphorique, ajouter le sirop et la glycérine, puis la solution des phosphates dans l'eau chaude. — Après refroidissement dissoudre le précipité formé avec Q. S. d'acide phosphorique.

Le phosphate monocalcique ou biphosphate de chaux cristallisé ne donne aucun précipité avec le sirop de quinquina parce que ce produit est toujours fortement acide. Ce sel doit être dissous à froid dans le sirop, à chaud il serait décomposé.

Glycérophosphate. — Les divers glycérophosphates de chaux, soude et magnésie donnent un précipité avec le sirop de quinquina ; ce précipité est facilement soluble dans l'alcool, les acides et la glycérine. Le pharmacien doit le dissoudre afin de donner un sirop limpide. Le meilleur dissolvant est la glycérine.

Le glycérophosphate de fer donne un précipité brun et d'autant plus foncé que le sirop est plus riche en tannin.

Avec le glycérophosphate acide de chaux on n'obtient aucun précipité.

Un mélange souvent prescrit est le suivant :

Sirop de quinquina..... } ā ā P. E.
Sirop de glycérophosphate de chaux... }

Ce mélange est trouble si le sirop de quinquina est riche en alcaloïdes et si le sirop calcique est obtenu par simple solution du glycérophosphate dans l'eau distillée et addition de sucre; certains formulaires prescrivent l'addition d'alcool au sirop de glycérophosphate de chaux, dans ce cas la précipitation ne se produit pas.

Ce mélange trouble est rendu limpide par l'emploi de la glycérine ou d'une petite quantité d'acide citrique.

Chlorures, Bromures et Iodures alcalins. — Les chlorures, bromures et iodures alcalins en solution très concentrée, donnent avec le sirop de quinquina riche en alcaloïdes, un précipité blanchâtre. Celui-ci se dissout dans la glycérine, l'alcool et l'acide citrique.

Le sirop suivant que j'ai eu à préparer :

Iodure de sodium.....	10 gr.
Bromure de sodium.....	20 »
Sirop de quinquina.....	300 c. c.

est légèrement trouble ; il suffit de remplacer 50 gr. de sirop par le même poids de glycérine, pour obtenir une préparation bien limpide.

Sirop de Gibert au quinquina. — En collaboration avec M. Astruc [1] , j'ai publié sur ce produit une note d'où j'extrais ce qui suit :

« Un de nos confrères a eu, il y a quelques temps, à exécuter l'ordonnance suivante :

Sirop de Gibert..... 500 gr.

(Remplacer le sirop simple par le sirop de quinquina.)

Docteur X...

(1) Astruc et Robert. Sirop de Gibert au quinquina. Journal de pharmacie et de chimie, 15 Mars 1903.

« Un journal médical [1] (1er janvier 1899), a publié la formule :

Sirop de Gibert ou potion mercurielle iodurée

Biiodure d'hydrargyre.....	0 gr. 30
Iodure de potassium.....	30 »
Eau distillée.....	150 »
Sirop de quinquina	450 »

Deux cuillerées à soupe, etc...

« Outre que pour l'auteur de cette dernière prescription, potion et sirop semblent être synonymes, la formule donnée s'écarte légèrement, il faut bien le dire, de celle du sirop de Gibert habituel [2]. Mais ces remarques préalables n'ont, en somme, que peu d'importance.

« Autrement graves sont les observations suggérées par l'union fantaisiste du biiodure de mercure ioduré et du sirop de quinquina. Le premier de ces corps, réactif général des alcaloïdes (Valser), donne, avec le sirop de quinquina officinal obtenu d'après le procédé du Codex (au moyen du quinquina calisaya), une préparation blanc jaunâtre sale, d'aspect peu engageant; et cela, surtout à cause de la précipitation des alcaloïdes du quinquina à l'état d'iodomercurates.

« Or, ce précipité est insoluble dans les acides faibles (tartrique, citrique, etc.) de même que dans l'acide chlorhydrique dilué ; il a donc fort peu de chance de se dissoudre dans l'estomac du malade, et par suite, l'action spécifique des deux composants du mélange est considérablement amoindrie.

« En ne tenant compte que du produit le plus actif, c'est-à-dire du biiodure de mercure, on conçoit que la quantité de ce corps, restant en solution, varie avec la richesse du sirop de quinquina en alcaloïdes : plus celle-ci est grande, plus abondante est la formation du précipité.

---

(1) *Quinzaine médicale*, 1899.

(2) Sirop de Gibert (Soubeiran et Regnauld), t. II, p. 785.

Biiodure de mercure)	1 gr.
Iodure de potassium.....	50 »
Eau distillée.....	50 »
Sirop simple, q. s. pour obtenir	2000 »

« De sorte, que nous arrivons à cette conclusion assez curieuse et inattendue (à laquelle n'ont certainement pas songé les auteurs des formules précitées) : non seulement le sirop de Gibert au quinquina, change d'aspect d'une pharmacie à l'autre, à cause des diverses qualités commerciales d'écorces de quinquina employées dans la pratique, mais de plus, un sirop de quinquina médiocre, pauvre en alcaloïdes, donne un produit final iodomercuré plus actif qu'un sirop scrupuleusement préparé d'après le formulaire légal

« N'est-il pas possible d'obtenir, grâce à un intermède approprié un sirop de Gibert au quinquina limpide ? Autrement dit, le précipité alcaloïdique peut-il être évité au moins en partie ? Il résulte de nos essais que l'alcool et la glycérine, dans certaines proportions, empêchent cette formation. 100 gr. de sirop de quinquina du Codex, auquel on ajoute environ 15 gr. d'alcool à 90° ou 40 gr. de glycérine ne donnent pas de précipité sensible par addition de la solution de bi-iodure ioduré. Mais ces quantités n'ont rien d'absolu, précisément, parce que, ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, les sirops de quinquina des pharmacies peuvent avoir une teneur variable en alcaloïdes. Ainsi, 5 p. 100 d'alcool ont suffi pour empêcher la précipitation dans un sirop obtenu avec un extrait fluide du commerce.

« En tous cas, nous ne pensons pas que le pharmacien puisse de son chef, substituer au sirop de quinquina une dose relativement considérable d'alcool ou de glycérine sans en référer à l'auteur de l'ordonnance. D'ailleurs, les sirops ainsi obtenus limpides précipitent à nouveau lorsqu'on les étend de 2 ou 3 volumes d'eau.

« La conclusion pratique à retenir de tout ce qui précède, c'est que le sirop de Gibert préparé avec le sirop de quinquina officinal perd certainement de ses propriétés thérapeutiques. Cette association doit à notre avis être évitée ».

Comme complément à cette note, je dois ajouter que certains sirops de quinquina Loxa obtenus selon le Codex avec l'espèce sauvage ne renferment que des traces d'alcaloïdes et ne précipitent pas lorsqu'on les additionne de la solution de biiodure ioduré. Logiquement ces sirops-là permettraient d'obtenir du sirop de

Gibert limpide et bien dosé. Mais ces sirops de quinquina Loxa ne sauraient être comparés, comme effets thérapeutiques, au sirop de quinquina calisaya officinal.

Ferrugineux. — Une association qu'on recherche fréquemment est celle du fer au quinquina. Mais ces deux produits sont incompatibles et leur union donne lieu à la formation de tannate de fer qui est noir.

Au sirop de quinquina officinal on ne doit pas associer le citrate de fer ammoniacal, le tartrate ferrico-potassique, le peptonate de fer, etc. Les préparations ainsi obtenues sont très troubles, noires et peu engageantes. Le tannate de fer est soluble cependant dans la glycérine et les acides faibles ; mais la quantité à employer de ces substances est dans ce cas trop considérable.

Il n'en est pas de même du mélange :

Sirop de quinquina. } âà P. E.
Sirop d'iodure de fer. }

souvent prescrit dans la médecine infantile.

Ce mélange se colore en brun quelques heures après sa préparation et devient noir dans quelques jours ; le fait se produit surtout à la partie supérieure du flacon, celle qui est en contact avec l'air.

Ici, il suffit d'une très petite quantité d'acide citrique pour obtenir un sirop limpide [1] et restant tel.

En outre, l'addition de cet acide évite l'altération du sirop ferreux. Le sirop d'iodure de fer additionné de 0 gr. 50 par litre d'acide citrique ne se colore plus lorsqu'il est mélangé au sirop de quinquina.

Pour éviter l'action du sirop ferrugineux sur le sirop de quinquina, M. Catillon recommande la glycérine ; mais la quantité nécessaire est à mon avis trop considérable et il convient de donner la préférence à l'acide citrique.

---

(1) Le tannate de fer se dissout dans l'acide citrique en donnant une solution incolore.

IV

TEINTURE DE QUINQUINA

Le Codex mentionne trois teintures de quinquina : celles de quinquina gris, jaune et rouge.

Le professeur Gay, dans sa *Révision du Codex* (1), s'exprime ainsi :

« Il est inutile d'indiquer trois teintures de quinquina ; une seule, celle de quinquina jaune, suffit aux besoins médicaux. »

Et en fait, dans la pratique, c'est cette teinture qui est presque exclusivement employée, car le médecin ne spécifie pas quelle est la teinture qu'il désire prescrire ; il se contente de formuler : teinture de quinquina, et il est d'usage de délivrer celle de quinquina jaune.

Titrage de la teinture de quinquina. — Pour doser les alcaloïdes totaux dans la teinture de quinquina, je me suis servi du procédé indiqué par M. Warin (2) pour doser les quinquinas. 12 gr. de teinture ont été mélangés à 20 gr. de poudre de verre ; le tout a été desséché et réduit en poudre au bain-marie dans une capsule en porcelaine. Cette poudre a été traitée comme pour le dosage de la poudre de quinquina.

Une teinture de quinquina obtenue avec un quinquina calisaya plat cultivé titrant 43 °/₀₀ d'alcaloïdes totaux et au moins 25 de sulfate de quinine, contenait 6 gr. 3 d'alcaloïdes totaux par kilo, soit environ 61° /₀ de la totalité des alcaloïdes de l'écorce. Une autre préparée avec un succirubra titrant 36 gr. 5 °/₀₀ renfermant 4 gr. 4 d'alcaloïdes totaux par kilo, ce qui correspond à 50 °/₀ environ des alcaloïdes du quinquina.

Une troisième fournie par un Loxa sauvage titrait 3 gr. 1 p. 1000 alors que le quinquina titrait 14 gr. 2. Dans ce cas,

(1) Loco citato.
(2) Loco citato.

91 p. 100 environ des alcaloïdes totaux du quinquina sont donc entrés en solution.

Ceci prouve que pour la teinture de quinquina, comme pour les autres préparations de cette écorce, la proportion d'alcaloïdes varie avec la nature de l'écorce employée. Et, dans tous les cas, la teinture renferme toujours plus de 25 à 30 p. 100 de la totalité des alcaloïdes du quinquina qui a servi à sa préparation, contrairement à l'assertion de la Commission de 1880 dont j'ai déjà parlé dans les autres chapitres.

Remarque. — Pour établir le pourcentage des alcaloïdes contenus dans la teinture, il faut se rappeler que le marc retient une partie de la teinture qui est généralement égale au cinquième de la quantité qu'on devrait obtenir.

SUBSTANCES INCOMPATIBLES AVEC LA TEINTURE DE QUINQUINA

Usage interne. — La teinture de quinquina se prescrit souvent par gouttes, associée soit à d'autres teintures, soit à des produits divers, liqueurs de Fowler, de Pearson, etc. Quelquefois on l'administre en potions ; en voici un exemple :

Carbonate de soude	2 gr.
Teinture de quinquina	3 »
Elixir de Garus	30 »
Sirop	20 »
Eau	70 »

Mélanger la teinture avec l'élixir et le sirop, ajouter la solution de carbonate de soude. Cette potion est limpide et reste telle — Récemment préparée elle possède une belle coloration jaune, mais quelques heures après elle devient rougeâtre. Je me suis assuré que cette coloration nouvelle est due à l'action du carbonate alcalin sur le rouge cinchonique de la teinture.

Le carbonate de soude précipite bien les alcaloïdes du quinquina mais ici, la précipitation est évitée grâce à l'alcool de l'élixir de Garus.

Le mélange de teinture de quinquina avec d'autres teintures est généralement trouble ; l'alcool ne suffit pas toujours pour empêcher ces incompatibilités.

J'ai mélangé parties égales de teinture de quinquina jaune et diverses teintures qu'on lui associe souvent. Voici le résultat de ces séries d'expériences qui m'ont permis de faire un certain nombre de groupes :

I. — Mélanges limpides et restant tels : teintures de badiane, cannelle, hamamelis, cascarille.

II. — Mélange limpide se troublant au bout de quelques jours : teinture de Kola.

III. — Mélanges troubles : teintures de boldo, cascara, coca, colombo, condurango, écorce d'orange amère, fève de St-Ignace, gentiane, gouttes de Baumé, hydrastis, noix vomique, pyrèthre (racine), quassia et rhubarbe.

Ces mélanges de teintures ne doivent pas être filtrés : on dissout aisément ces divers précipités à l'aide d'un acide.

M. Badel (1) se sert d'une solution d'acide citrique dans l'alcool à 90° à parties égales.

Depuis longtemps j'employais la solution suivante :

Glycérine à 30°.....	2 parties
Alcool à 90°.....	2 —
Acide citrique.....	1 —

Car, j'avais observé que presque tous les précipités que donnent les préparations de quinquina avec d'autres substances sont solubles dans la glycérine, l'alcool et les acides.

Mais, avec ces solutions acides on dilue les mélanges de teintures ; en outre on en ajoute toujours un excès. Voici un bon procédé indiqué par M. Corbière. (2)

Au mélange trouble des teintures, on ajoute un cristal d'acide citrique et on chauffe le tout *légèrement* (en plongeant le flacon dans de l'eau chaude). Dès que le produit est devenu limpide, on sépare le cristal non dissous et on obtient une préparation claire, restant telle, sans filtration.

(1) Bul. de pharm. du Sud-Est, février 1903.
(2) Bul. des Scien. pharm. avril 1903.

L'acide chlorhydrique est un excellent dissolvant : quelques gouttes ajoutées à ces mélanges de teintures suffisent pour les obtenir de suite d'une limpidité parfaite.

Il y a un cas où les acides ne dissolvent pas le précipité formé : c'est lorsqu'on mélange les teintures de quinquina et de colombo. Dès qu'on mêle ces deux substances, il se produit immédiatement un abondant précipité (tannate de menispermine) (1) qui bientôt se sépare nettement, se prend en masses et adhère bientôt aux parois du flacon. Ce composé est insoluble dans l'acide citrique et chlorhydrique, dans l'alcool et dans la glycérine ; il ne passe pas à travers le compte-goutte. Vu ces considérations, ce mélange pourrait donc être filtré. Mais cette préparation doit être peu active et il convient d'éviter cette association.

Ce fait explique pourquoi les mélanges de plusieurs teintures renfermant entre autres celles de quinquina et de colombo s'éclaircissent par addition d'acide citrique, mais ne deviennent pas complètement limpides : c'est le tannate de menispermine qui ne se dissout pas. De là découle cette règle pratique : dans les mélanges complexes de teintures, il faut mélanger la teinture de quinquina aux diverses autres teintures, agiter et ajouter celle de colombo en dernier lieu. Le tannin du quinquina, se combinera partiellement avec les principes des autres teintures, en donnant des précipités solubles et il précipitera moins avec celle de colombo.

Je dois faire observer que, dans certains cas, il ne faut pas ajouter un acide aux mélanges de teintures.

C'est lorsque ces préparations doivent être administrées au malade par cuillerées à café dans du lait ; ici, en effet, l'excès d'acide coagulerait ce dernier.

Les mélanges de liqueurs de Fowler et de Pearson avec la teinture de quinquina sont très troubles et irrationnels ; il serait beaucoup plus logique, ainsi que le recommande M. Vigier (2) de dissoudre dans cette dernière le poids correspondant d'arsenite

(1) Mansier. Un. pharm. 1898, p. 419.
(2) *Journ. de ph. et de ch.* (5) t. 21 p. 146.

de potasse ou d'arséniate de soude. On n'obtiendrait pas de précipitation, en général, grâce à l'alcool que renferme la teinture.

Usage externe. — Pour l'usage externe la teinture de quinquina est mélangée avec des produits très variés, tels le liniment de Rosen, le baume de Fioraventi, des teintures diverses, des préparations opiacées, etc., avec lesquels il y a le plus souvent incompatibilité.

Quelquefois le trouble observé provient de ce que le mélange n'a plus le degré alcoolique voulu pour maintenir certaines essences ou résines en dissolution. Quelquefois l'incompatibilité est évitée, grâce à l'alcool qui est en présence ; c'est ainsi que le mélange, en certaines proportions, de laudanum ou de teinture d'opium avec la teinture de quinquina, peut rester limpide.

Dans les affections du cuir chevelu, pelade ou autres, on ajoute souvent du sublimé à la teinture de quinquina. Voici deux formules que j'ai eu l'occasion d'exécuter :

Sublimé.....	1 gr.	Sublimé.....	0 gr. 50
Teint. de quinquina.	250 gr.	Acide tartrique...	2 gr.
Teint. de benjoin...	10 gr.	Teint. de quinq...	250 gr.
		Teint. de benjoin.	10 gr.

Je dois d'abord faire observer que certaines teintures de quinquina peu riches en alcaloïdes ne précipitent pas par addition de sublimé à la dose de 4 gr. pour 1,000. Tel a été le cas pour une teinture de Loxa sauvage titrant 3 gr. 1 et une teinture de succirubra titrant 4 gr. 4. Dans les mêmes conditions une teinture de Huanuco sauvage titrant 5 gr. 5 et une de Calisaya cultivé titrant 6,3 ont abondamment précipité.

L'addition d'acide tartrique est ici complètement inutile, il n'empêche pas la précipitation. Le précipité obtenu est très soluble dans une petite quantité d'acide chlorhydrique.

Dans les deux formules précédentes, en dehors du précipité que donne le sublimé avec la teinture de quinquina, il y a en outre séparation d'un produit résineux, qui se prend facilement en masse et qui est dû au mélange des teintures de benjoin et de quinquina.

Comme il est logique de délivrer ces préparations limpides, voici comment il convient d'opérer :

On dissout le sublimé dans une petite quantité d'alcool à 90°, on le mélange avec la teinture de quinquina. S'il se produit un précipité on le dissout avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique pur (la quantité à ajouter est très faible). On ajoute la teinture de benjoin et on laisse quelques heures en contact. Finalement, on sépare le dépôt résineux, soit en filtrant au papier, soit en passant à travers une gaze serrée.

V

VIN DE QUINQUINA

Le vin de quinquina présente une composition essentiellement variable. Cela résulte de ce que le Codex permet d'employer indifféremment les quinquinas gris, jaune ou rouge. Quoique la quantité de ces deux dernières espèces soit moitié moindre que pour la première (25 gr. pour 1,100 gr. de véhicule au lieu de 50), ces quinquinas présentent entre eux trop de différences pour que les vins qui en résultent soient identiques.

M. Yvon [1] a examiné un certain nombre de vins de quinquina ; il a dosé la quantité d'alcaloïdes totaux de chacun d'eux, ainsi que les alcaloïdes contenus dans les quinquinas ayant servi à leur préparation.

De ses recherches, il résulte que le vin enlève aux écorces de quinquina, une quantité d'alcaloïdes très variable, puisqu'elle peut aller de 7,72 à 63,59 pour 100 de la quantité totale.

Dans son tableau, on trouve, par exemple, un quinquina gris titrant 27 gr. 06 qui a cédé à 1,000 gr. de vin 0 gr. 229 d'alcaloïdes, soit 18,61 pour 100 de la quantité totale — et un autre quinquina gris titrant 23 gr. 10 qui, dans les mêmes conditions, a cédé à 1,000 gr. de vin 0 gr. 634 d'alcaloïdes soit 60,35 pour 100 de la quantité totale.

---

(1) Etude sur les vins de quinquina. — Journ. de ph. et de ch. t. XVI. p. 153.

Ceci montre bien que la remarque que j'ai faite pour les autres préparations de quinquina s'applique aussi au vin, à savoir que: La quantité d'alcaloïdes que renferme le vin de quinquina n'est pas proportionnelle au titre de l'écorce employée ; elle varie avec la nature de l'espèce de quinquina.

Il est donc probable que les combinaisons des alcaloïdes sont variables suivant les espèces de quinquinas et que sous l'influence des divers véhicules auxquels on soumet ces écorces, il se forme des combinaisons nouvelles plus ou moins solubles.

Une expérience bien simple, sans aucun dosage, semble confirmer ces faits. J'ai pris deux quinquinas, un Loxa et un Huanuco sauvages, ayant sensiblement le même titre (14 gr. 2 et 14 gr. 1) et j'en ai préparé deux vins de quinquina, en opérant dans des conditions identiques. Le vin obtenu avec le Loxa est plus coloré, plus astringent, moins amer que celui obtenu avec le Huanuco. Ce dernier étendu de 5 fois son volume d'eau distillée précipite abondamment par le réactif Lepage; dans les mêmes conditions le vin obtenu avec le Loxa reste absolument limpide. La densité du vin de quinquina Loxa a été de 1051, celle du vin de quinquina Huanuco de 1049.

Des expériences de M. Yvon, il résulte que le vin de quinquina renferme généralement plus de 25 à 30 % de la totalité des alcaloïdes totaux du quinquina, contrairement à l'assertion de la Commission de 1880, déjà citée.

Le seul moyen pratique pour obtenir un vin de quinquina ayant toujours le même titre, consisterait, à mon avis, dans l'emploi d'un extrait fluide ayant un titre déterminé par le Codex.

SUBSTANCES INCOMPATIBLES AVEC LE VIN DE QUINQUINA

Vins médicamenteux. — On fait souvent des mélanges de vin de quinquina avec d'autres vins médicamenteux. Il résulte de mes recherches que ces mélanges sont incompatibles, même lorsque tous ces vins ont été préparés avec un vin unique. Au moment où on fait la préparation, on a quelquefois un produit limpide, mais il devient trouble au bout de quelques jours.

La nature du quinquina employé, influe sur la précipitation.

C'est ainsi que le vin de quinquina Loxa, mélangé à P-E aux vins suivants, donne:

Avec les vins de,

Colombo: Un abondant précipité immédiat.

Coca.
Condurango. } Un trouble bien moins marqué.

Gentiane: Un précipité à peine apparent.

Absinthe.
Boldo.
Rhubarbe.
Kola.
Quassia. } Des mélanges limpides, mais se troublant dans quelques jours.

Avec un vin de quinquina Calissaya riche en alcaloïdes, mélangé à P-E, aux vins suivants, on obtient:

Avec les vins de,

Kola.
Rhubarbe. } Un précipité immédiat.

Absinthe.
Boldo.
Coca.
Colombo.
Condurango.
Gentiane.
Quassia. } Des mélanges limpides, mais devenant troubles dans quelques jours.

Teintures, extraits fluides. — On additionne fréquemment le vin de quinquina de teintures amères, noix vomique, gentiane, rhubarbe, etc., ou d'extraits fluides de kola, coca, etc. Ces diverses substances précipitent avec le vin.

Arsénicaux. — Les diverses préparations arsénicales sont journellement associées au vin de quinquina. Bien que la dose de ces produits soit généralement très faible, tous déterminent au bout de quelques jours un précipité plus ou moins abondant.

Phosphates. — Les remarques faites au sujet du sirop de quinquina phosphaté seront vraies pour le vin de quinquina phosphaté.

Les phosphates de potasse et de soude donnent un abondant précipité dû aux alcaloïdes; on doit le dissoudre avec Q. S. d'acide phosphorique ou d'acide chlorhydrique.

Le biphosphate de chaux toujours acide ne détermine pas ordinairement de précipité.

Glycérophosphates. — Le glycérophosphate neutre de chaux donne avec le vin de quinquina un précipité de tartrate de chaux. — Celui de soude donne également au bout de quelques jours un précipité assez abondant.

Si on emploie le glycérophosphate acide de chaux qui est beaucoup plus stable, on obtient une préparation limpide, qui au bout de quelques jours seulement, donne un très léger dépôt.

Ferrugineux. — Le tannin des vins et celui du quinquina donnent avec les sels de fer un précipité noir de tannate de fer.

Le Codex de 1866 préparait le vin de quinquina ferrugineux avec le citrate de fer ammoniacal. Mais d'après Schlagdenhauffen [1] ce vin laisse déposer de suite un précipité variant de 1 gr. 16 à 3 gr. 02 par litre.

Le Codex de 1884 fait ajouter à 1 litre de vin de quinquina gris au grenache, 2 gr. de sulfate de fer et 2 gr. d'acide citrique préalablement dissous dans 10 gr. d'eau. Ce vin, limpide au moment de sa préparation, offre peu de jours après un dépôt assez abondant brun-grisâtre.

ACTION DE LA GOMME ARABIQUE SUR LE VIN DE QUINQUINA

En traitant de l'extrait de quinquina, j'ai montré que la gomme arabique ajoutée à cet extrait en potions, permet d'obtenir celles-ci limpides et d'éviter les incompatibilités de ce produit.

L'action de la gomme arabique sur le vin de quinquina n'est pas moins intéressante.

---

(1) Gay. La Révision du Codex, loc. cit.

Le vin de quinquina, récemment filtré, additionné de 1 à 2 gr. de gomme par litre se conserve limpide pendant plusieurs mois.

Nous venons de voir que le vin de quinquina mélangé à d'autres vins médicamenteux donne toujours des préparations troubles ; si ces mélanges contiennent 2 à 5 pour 1000 de gomme arabique, ils restent limpides.

L'addition au vin de quinquina d'arséniate de soude (0,05 p. 100) de liqueur de Fowler (1 gr. p. 100) de cacodylate ou méthylarsinate de soude (0,20 p. 100) donne au bout de quelques jours une préparation trouble. Si le viu de quinquina contient $\frac{1}{1000}$ de gomme, tous ces produits restent limpides.

Cette petite quantité de gomme suffit aussi pour éviter la précipitation avec le glycérophosphate acide de chaux, (3 p. 100) et avec le glycérophosphate de soude, (5 p. 100). (1) Avec ce dernier produit le vin prend une coloration plus foncée, mais il ne se forme aucun dépôt.

On connaît les désagréments du vin de quinquina ferrugineux : quelques jours après sa préparation, ce vin se trouble et il se forme un dépôt notable. Si on l'additionne de 10 p. 100 de glycérine, ou de 30 p. 100 de sirop simple, on obtient une préparation restant limpide pendant quelques jours seulement. 1 p. 100 de gomme ajoutée au vin de quinquina m'a permis d'obtenir un vin ferrugineux limpide pendant plusieurs mois.

Une quantité plus petite de gomme (1 à 2 p. 1000 par exemple) est même suffisante.

Les mélanges complexes qu'on fait fréquemment en pharmacie avec le vin de quinquina sont toujours troubles, tels le suivant ou les similaires :

Extrait fluide de Kola.....	30 gr.
Liqueur de Fowler.....	4 »
Teint. de Noix vomique.....	4 »
Sirop d'écorce d'orange amère.....	200 »
Vin de quinquina au malaga.....	800 »

Si dans le vin de quinquina, on dissout 10 grammes de gomme

(1) Le glycérophosphate de soude dont il est question contenait 50 p. 100 de son poids de sel pur.

arabique avant de l'ajouter aux autres substances, on obtient une préparation sensiblement limpide. Si, dans quelques jours, il se forme un léger dépôt, celui-ci est insignifiant comparé à celui qui se produit lorsqu'on n'ajoute pas de gomme arabique.

Remarque. — La quantité de gomme arabique ne doit pas dépasser, généralement, 5 grammes par litre ; cette quantité suffit dans la plupart des cas. Une dose plus considérable, donne aux vins un aspect trouble lorsqu'ils sont vus par réflexion.

Je n'affirme pas que la gomme soit suffisante pour conserver ces vins limpides *indéfiniment,* mais ce qui est certain, c'est que, grâce à cette substance, les différents vins composés au quinquina resteront limpides pendant la durée de leur *consommation.*

Des expériences en cours, me permettent de supposer que l'addition de gomme arabique aux différents vins médicamenteux simples ou composés, permet de les conserver limpides pendant longtemps.

CONCLUSIONS

Je viens de donner un rapide aperçu des incompatibilités que l'on observe dans la pratique pharmaceutique journalière.

Certaines sont peu importantes au point de vue thérapeutique : elles diminuent quelquefois, ou le plus souvent, elles retardent les effets des médicaments.

Quelques-unes sont dangereuses pour le préparateur ; d'autres peuvent l'être pour le malade.

En tout cas, le pharmacien doit s'ingénier à les éviter, soit par un mode opératoire spécial, soit par l'emploi de substances appropriées.

Des exemples nombreux, dont quelques-uns personnels, constituent la première partie de ce mémoire.

M'occupant spécialement dans la seconde partie des préparations de quinquina, j'ai établi un certain nombre de points qui me paraissent avoir quelque importance au point de vue pratique.

Ainsi, il résulte de mes recherches que :

— Les quinquinas *sauvages* fournis actuellement par le commerce de la droguerie sont ordinairement médiocres, surtout les Calisaya, comme teneur en alcaloïdes.

— Les extraits mous de quinquina gris, spécialement étudiés, ont une teneur en alcaloïdes fort variable (0 gr. 18 à 9 gr. 3 °/₀) suivant l'espèce qui a servi à les obtenir. De là ressort une incertitude et une inconstance remarquables dans les effets thérapeutiques produits, et dans les caractères des préparations dans lesquelles ils rentrent.

— Contrairement à une assertion émise par une Commission nommée en 1880, pour étudier les quinquinas employés en phar-

macie, les différentes préparations pharmaceutiques qu'ils fournissent, contiennent souvent plus de 25 à 30 % des alcaloïdes totaux du quinquina dont elles dérivent.

— En outre, il n'y a pas une proportionnalité exacte entre la quantité d'alcaloïdes contenus dans les préparations de quinquina et ceux de l'écorce employée à obtenir celles-ci.

— L'étude attentive des associations diverses dans lesquelles peut rentrer le quinquina, m'a montré combien sont nombreuses les incompatibilités auxquelles elles donnent lieu. Extraits, potions, sirops, teintures, vins, sont tout autant de formes pharmaceutiques usuelles, qui, lorsqu'elles sont à base de quinquina, présentent avec des substances variées des précipités plus ou moins abondants ; mais ces précipités possèdent comme caractères communs, d'être très solubles dans l'alcool ; ils se dissolvent généralement aussi dans la glycérine et les acides faibles.

— Toutefois, une action vraiment remarquable est exercée sur ces phénomènes par la gomme arabique. L'addition de cette substance à l'extrait de quinquina en potions, permet d'associer celui-ci à un certain nombre de produits avec lesquels il est incompatible (eaux distillées, infusions, antipyrétiques, produits chimiques divers, etc.) La même action se reproduit avec le vin de quinquina : quelques grammes de gomme suffisent pour obtenir le vin de quinquina, simple ou composé, parfaitement limpide, au moins pendant toute la durée de la consommation.

Bien qu'inattendue, cette action de la gomme arabique comme correctif de la plupart des incompatibilités des préparations de quinquina, me paraît particulièrement digne d'être retenue par les praticiens.

Cette curieuse propriété de la gomme n'est pas due aux diastases qu'elle renferme ; il faut peut-être l'attribuer à la viscosité de ses solutions.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

Pages

Définition des incompatibilités..... 7
Incompatibilités chimiques..... 7
Importance des incompatibilités..... 7
Conduite du pharmacien en général..... 8
Division de ce travail... 8

Ire PARTIE

Incompatibilités en général

I. — *Incompatibilités dangereuses pour le préparateur*..... 11

Acide nitrique..... 11
Acide sulfurique..... 12
Acide chromique..... 12
Chlorure de chaux 13
Iode..... 14
Chlorate de potasse..... 15
Permanganate de potasse..... 18
Composés d'argent..... 20
Produits divers..... 20
Conduite du pharmacien..... 21

II. — *Incompatibilités dangereuses pour le client*..... 22

Produits dangereux du chapitre précédent..... 22
Calomel et acide cyanhydrique..... 23
Calomel et eau oxygénée..... 24

Pages

Hydrogène arsénié 24
Acide fluorhydrique 25
Antimoniaux 25
Alcaloïdes et solutions salines 25
Alcaloïdes et chlorures, bromures et iodures alcalins 27
Conduite du pharmacien 28

III. — *Incompatibilités déterminant un dégagement gazeux* .. 29

Collutoire 29
Mélange vétérinaire 29
Sirop composé 30
Opiat dentifrice 30
Bicarbonate, borate de soude et glycérine 30
Conduite du pharmacien 31

IV. — *Incompatibilités amenant un changement d'état* 32

Importance de ces incompatibilités 32
Tableau indiquant le résultat d'un mélange de certaines substances pulvérulentes ..... 34 et 35
Observations relatives à ce tableau 32
Naphtol, salol et chloral camphrés 33
Bi-carbonate de soude et antipyrine 33
— — salipyrine 36
— — aspirine 36
— — acétopyrine 36
— — citrophène 36
— — tussol 36
— — tartrate de lysidine 36
Conduite du pharmacien 36
Emploi de poudres inertes pour remédier à ces incompatibilités .. 37
Action des naphtols sur le sulfate de quinine 38
Avantages du charbon végétal 38

V. — *Substances employées pour remédier aux incompatibilités* 38

Caractères de ces substances 38
Cas où il ne faut rien ajouter 39
Chaleur 39
Gomme arabique 40
Eau 40

Pages
Alcool 40
Glycérine 40
Acide chlorhydrique 41
Acide borique 41
Acide citrique 41
Eau de chaux 42
Carbonate de soude 42
Borate de soude (Bi) 42

II^me PARTIE

Incompatibilités des préparations de Quinquina

I. — *Généralités sur les Quinquinas* 44

Composition des quinquinas 44
Etat naturel des alcaloïdes 44
Quinquinas officinaux 45
Quinquinas sauvages 45
Quinquinas cultivés 45
Titrage des quinquinas 46
Procédé de la pharmacopée suisse modifié par M. Warin 46
Dosage de la quinine 47
Valeur des quinquinas du commerce 48
Le quinquina du prochain Codex 49
Extrait du rapport de la Commission nommée en 1880 pour étudier les quinquinas 49

II. — *Extrait de quinquina* 50

Extrait officinal 50
Extrait de quinquina cultivé 50
Extrait de quinquina repris 50
Préparation de l'extrait de quinquina repris 51
Titrage des extraits de quinquina 51
Valeur des divers extraits de quinquina du commerce 52
Rapport entre les alcaloïdes de l'extrait et ceux de l'écorce 53

Pages

Nécessité de titrer les extraits de quinquina..... 54
Différence entre les extraits repris et non repris..... 55
Substances incompatibles avec l'extrait de quinquina 55
Eaux distillées..... 55
Sirops..... 56
Infusions..... 56
Antipyrétiques..... 59
Sels de quinine,..... 60
Glycérophosphates..... 61
Arsénicaux..... 62
Phosphates alcalins..... 63
Borate de soude..... 63
Salicylate de soude..... 64
Benzoate de soude..... 64
Chlorures, Bromures, Iodures..... 64
Acétate d'ammoniaque 64
Caféine..... 64
Ergotine..... 65
Potions à l'extrait de quinquina 65
Cas où on peut filtrer..... 65
Cas où il ne faut pas filtrer..... 66
Emploi de la gomme arabique pour éviter les incompatibilités de l'extrait de quinquina en potions..... 67
Extrait fluide de quinquina 68
Procédé de la pharmacopée suisse..... 68
Comparaison de divers extraits fluides obtenus par ce procédé. 69
Titrage de l'extrait fluide de quinquina..... 69
III. — *Sirop de quinquina*..... 70
Modifications à la formule du Codex..... 70
Procédé F. Gay 71
Comparaison du procédé officiel et du procédé Gay..... 71
Rapport des alcaloïdes du sirop de quinquina aux alcaloïdes de l'écorce..... 72
Titrage du sirop de quinquina 72
Substances incompatibles avec le sirop de quinquina..... 73
Mêmes incompatibilités que pour l'extrait..... 73
Carbonates alcalins 73

Pages

Arsénicaux 73
Sels de quinine 73
Phosphates 74
Glycérophosphates 75
Chlorures, bromures, et iodures 76
Sirop de Gibert au quinquina 76
Ferrugineux 79

IV. — *Teinture de quinquina* 80

Titrage de la teinture de quinquina 80
Rapport entre les alcaloïdes de la teinture et ceux de l'écorce 80
Potion avec teinture de quinquina et carbonate de soude 81
Mélanges de teinture de quinquina avec d'autres teintures 82
Moyen d'éviter les incompatibilités résultant de ces mélanges 82
Teinture de quinquina et teinture de colombo 83
Teinture de quinquina et sublimé 84

V. — *Vin de quinquina* 85

Etude des vins de quinquina par M. Yvon 85
Rapport des alcaloïdes du vin de quinquina à ceux de l'écorce 86
Substances incompatibles avec le vin de quinquina 86
Vins médicamenteux 86
Teintures et extraits fluides 87
Arsénicaux 87
Phosphates 88
Glycérophosphates 88
Ferrugineux 88
Action de la gomme arabique sur le vin de quinquina 88

Conclusions 91

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 2 Décembre 1903.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

VU :
Montpellier, le 2 Décembre 1903.
Le Directeur,
G. MASSOL.